جـــامعـــة دمشـــــق

كليـــــــة الصيـــدلـــــة

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية

رسالة ماجستير في الصناعة الصيدلانية

العنوان

مقارنة تأثير كريات مصنعة بمزيج بلمر بأقراص تحسسية تحمل مضاد حيوي في المكورات العنقودية (دراسة في الزجاج)

Comparison the effect of synthetic Beads in a polymers mixture and sensitivity disks carrying antibiotic in Staphylococcus (In- vitro study)

إعداد الصيدلانية: ريم ونوس

الأستاذ المشرف: الأستاذ الدكتور أنطون اللحام

الأستاذ المشرف المشارك: الأستاذ الدكتور عبدو عطايا

2010

القسم النظري

أولاً: المقدمة والهدف من الدراسة

ثانياً: البلمرات وأهميتها في دراسة التحرر الدوائي وتطبيقاتها العلاجية

1- تعريف البلمر

2- تصنيع البلمرات

a) التصنيع العضوي في المختبر أو المعمل

b) التصنيع الحيوي

c) التعديل الكيميائي

3- بنية وخصائص البلمرات

4- الخصائص المورفولوجية للبلمرات

4-1- البلورية

4-2- الناقلية الحرارية للبلمرات

4-3- قوى الشد

5- سلوك محلول البلمر

6- الخصائص الكيميائية للبلمر

7- تدرّك البلمر

8- تصدع (تشقق) البلمر

9- التطبيقات الصيدلانية للبلمرات

9-1- التطبيقات العامة

9-2- الاستعمالات الصيدلية

9-2-1- تحسين انحلالية وامتصاص الأدوية

9-2-2- تلبيس الأشكال الصيدلانية الصلبة

- التلبيس بالطبقة الرقيقة film coating
- التلبيس المعوي

9-2-3- ضبط تحرر الدواء من الأشكال الجرعية الفموية

9-2-3-1- مفهوم الأدوية المضبوطة التحرر أو المديدة التأثير

9-2-3-2- فوائد الأدوية مطولة التأثير

9-2-3-3- تحقيق إطالة التحرر الدوائي

9-2-3-4- آلية تحرر الدواء من القوالب

أ- الانتباج

ب- الانتشار

ت- التدرك

9-2-3-5- البلمرات المستخدمة في الأشكال الجرعية المضبوطة التحرر

أ- المشتقات السلولوزية (سلولوز دي أسيتات)

ب- مشتقات الأوكسي ايثيلن غليكول

ت- المشتقات الفينيلية

ث- المشتقات الأكريلية

- الإيدراجيت
- الكاربوبول

ج- الراتنجات والصموغ الطبيعية

ح- البولي سكاريد

- الشيتوزان

9-2-4- استخدامات أخرى للبلمرات

ثالثاً: العوامل المؤثرة في سرعة إطلاق الدواء من الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير

1- الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة

2- حجم الأجزاء

3- الحالة البلورية

4- عوامل الصياغة

رابعاً: أنظمة التحرر الدوائي

1- الحبيبات أو الكرات الصغرية (المكروية) الملبسة Non Pareil Seeds

2- أنظمة الإطلاق المعدل

3- التأثير المتكرر Repeat Action

4- الإطلاق المستهدف Targeted - Release

5- النظام متعدد الأقراص Multi – tablets system

6- الدواء مكروي التمحفظ Microencapsulated drug

خامساً: أنظمة التحرر الدوائي المستخدمة عن طريق الفم

1- طلائع الأدوية prodrug

2- أنظمة الإطلاق المعدل الفموية

سادساً: نبذة عن الجراثيم بشكل عام والجراثيم المتعلقة في دراستنا بشكل خاص

1- تعريف الجراثيم

2- نمو الجراثيم

3- المكورات العنقودية Staphylococcus

القسم العملي

القسم النظري

أولاً: المقدمة والهدف من الدراسة

تسعى الأبحاث العلمية للوصول إلى معالجة سريرية مريحة للمريض، بحيث تكون سهلة الاستعمال من قبله وتحقق المستويات الدوائية المطلوبة قدر الإمكان في المعالجة المثالية للمادة الدوائية خلال زمن محدد.

ففي السنوات الأخيرة طورت الصناعة الصيدلية أنظمة معالجة جديدة بطرق أكثر دقة في سبيل تحرير الدواء في المكان المناسب، وجعلها أكثر ملائمة للمعالجات المختلفة.

من هذه الأنظمة: استخدام نظام الأقراص ذات التحرر المبرمج، والذي يمكن أن يعمل على تحرير مادة دوائية (مضاد حيوي)، من خلال البلمرات الصنعية ويكون له فائدة جيدة في الوصول إلى تحقيق الهدف من هذه الدراسة.

غير أن استخدام البلمرات الطبيعية والمكان الهدف له الأولوية الأكثر تقبلاً من حيث آلية التحرر والتوافر الحيوي، والتي ستكون الحكم النهائي في اختيار الدواء المثالي الذي سيستخدم لمرة واحدة فقط يومياً، وهذا هو الهدف المطلوب من البحث.

إن مشكلة تحديد المادة الدوائية المؤثرة في مزرعة جرثومية في الأوساط الزرعية المستخدمة في المختبرات هي من المشاكل التي تهم الأطباء كثيراً عند تعرضهم لمشكلة ما عند وصف مضاد حيوي لمعالجة آفة معينة، وعدم وصولهم إلى النتيجة المرضية للمريض والطبيب في آن واحد، وقد يعزى السبب إلى أن التحسس الجرثومي في الأوساط الزرعية لم يكن صحيحاً، حيث تكمن المشكلة في التحرر السريع للمضاد الحيوي من القرص التحسسي في تلك المزرعة الجرثومية.

لذلك يهدف البحث إلى تشكيل كريات تحمل المضاد الحيوي، وبنفس الكمية الموجودة في الأقراص التحسسية، ودراسة تأثيرها في المكورات العنقودية.

وذلك للاقتراب قدر الإمكان من الحالة التي تحدث في العضوية الحية حيث أن لتحرر الدواء وامتصاصه وتأثيره الدوائي زمن مختلف عمّا يجري في الزجاج.

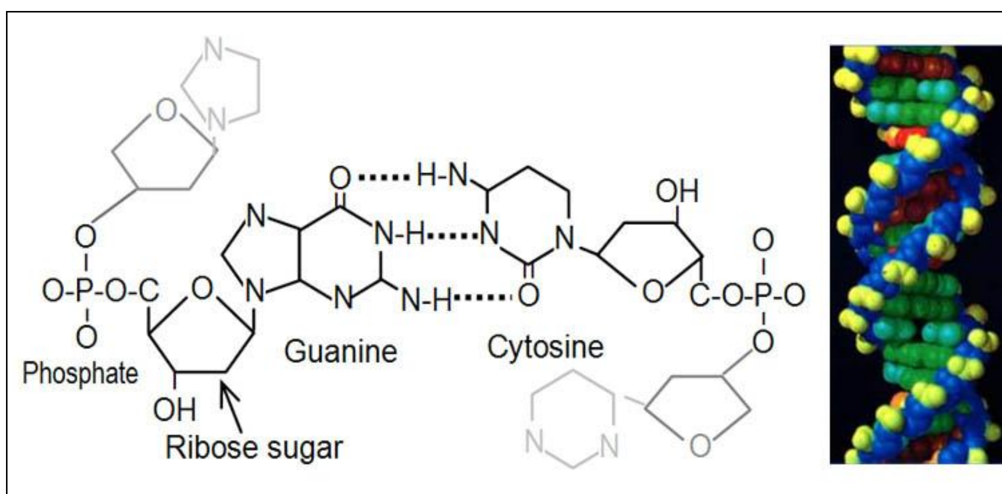
ثانياً: البلمرات وأهميتها في دراسة التحرر الدوائي وتطبيقاتها العلاجية

1- تعريف البلمر:

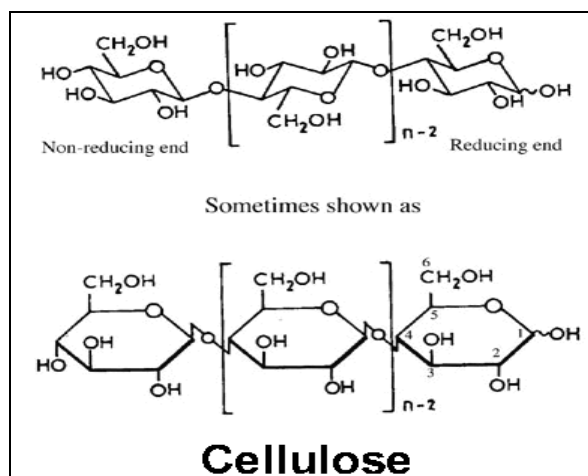
هو مادة متكونة من وحدات هيكلية متكررة أو monomer مرتبطة بالروابط الكيماوية التساهمية هذا المصطلح مشتق من الكلمات اليونانية: Polys تعني الكثير، وmeros تعني أجزاء حيث كلمة polymer تتضمن أمثلة مشهورة من المركبات الكيميائية مثل السلولوز والـ DNA والبروتينات الشكل 1 (1).

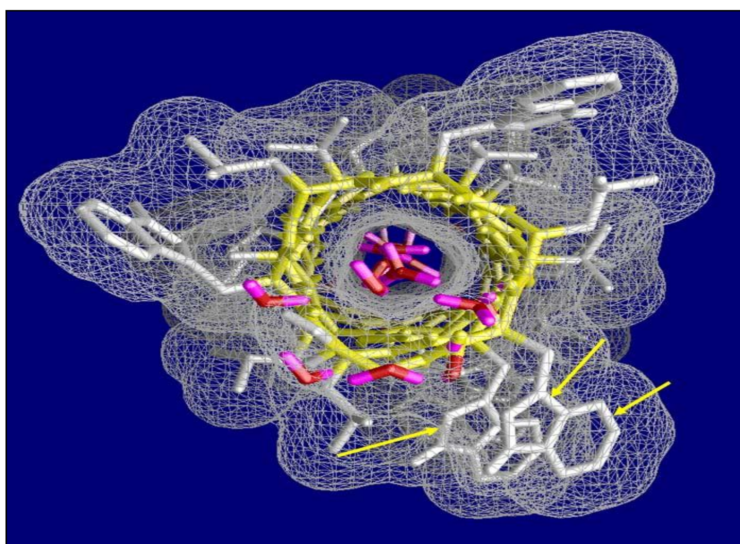
البلمرات الطبيعية مثل: shellac أي صمغ اللاك و omber أي الكهرمان والسلولوز (2).

البلمرات الحيوية مثل: البروتينات proteins والأحماض النووية nucleic acids والتي تلعب دوراً حاسماً في العمليات الحيوية (2).



DNA





Proteins

الشكل 1: أنواع مختلفة من البلمرات.

2- تصنيع البلمرات

هي عملية اتحاد جزيئات المونومير بروابط تساهمية، ويمكن أثناء عملية البلمرة أن يفقد المونومير بعض المجموعات الكيميائية (3).

تصنع البلمرات بثلاثة طرق أساسية:

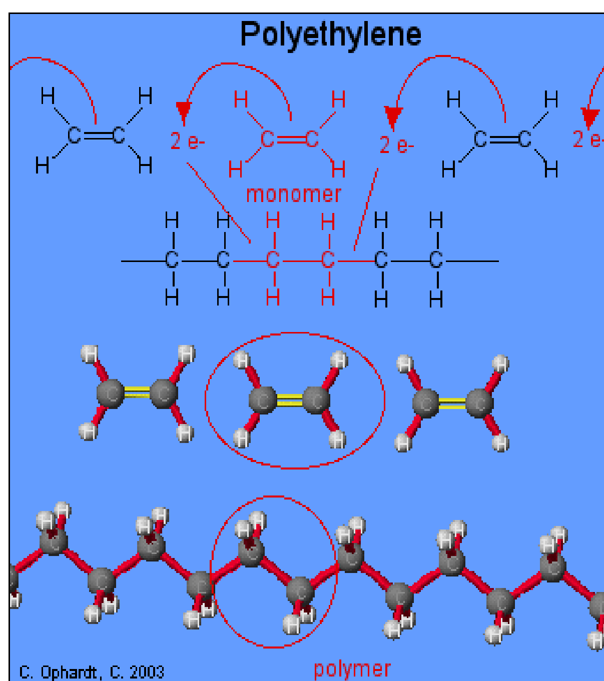
a) التصنيع العضوي في المختبر أو المعمل.

b) التصنيع الحيوي.

c) التعديل الكيميائي.

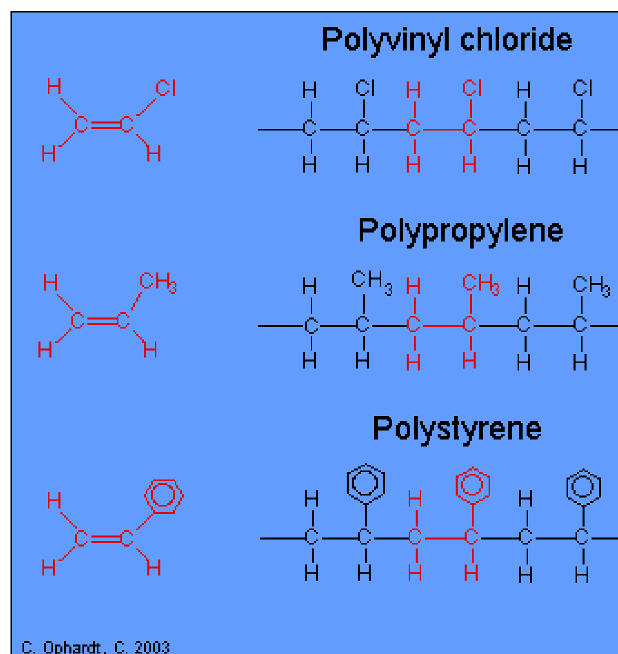
a) التصنيع العضوي:

وهي عملية تفاعل جزيئات المونومير مع بعضها بتفاعلات كيميائية لتشكيل سلاسل البلمر (3، 4). ويعزي ذلك إلى المجموعات الوظيفية في المركبات المتفاعلة (5)، مثل الألكينات alkenes وهي تحضر بطريقة الإضافة للرابطة المزدوجة غير المشبعة ومثال على ذلك: تحضير البولي ايتلين من جزيئة الأيتين ethene حيث أن الألكترونين في الرابطة المزدوجة يربط جزيئتين من المونومير مع بعضهما البعض وتتشكل رابطة جديدة كما في الشكل 2.



الشكل 2: تحضير البولي ايتلين من جزيئة الأيتين Ethene.

أي بهذه الطريقة لا يتم خسارة أي ذرة ولكن تتصل جزيئات المونومير مع بعضها البعض في عملية الإضافة ومن الأمثلة أيضا البولي فينيل كلورايد PVC، بولي بروبيلين وبولي ستيرين (5) كما هو موضح في الشكل 3.



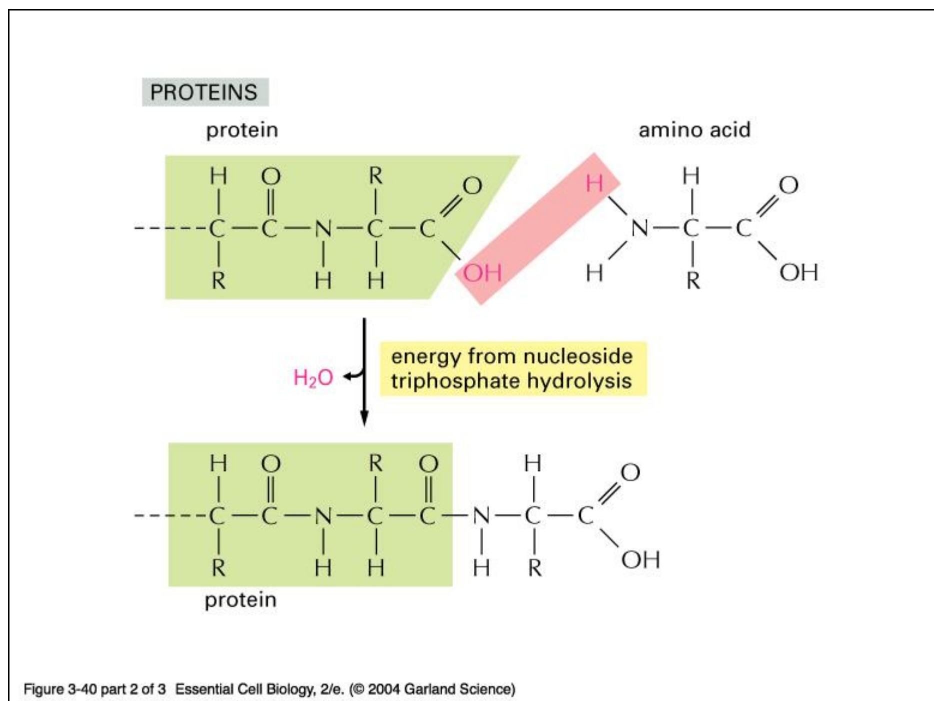
الشكل 3: تحضير البولي فينيل كلورايد PVC من كلور الايتيلين، بولي بروبيلين من البروبيلن وبولي ستيرين من الستيرين.

b) التصنيع الحيوي:

إن البلمرات الطبيعية والبلمرات الحيوية تتكون في الخلية الحية بوساطة إنزيمية مثل الـــ DNA، RNA والبروتينات والنشاء (6)، حيث وحدات المونومير الأساسية المكونة لها بالترتيب هي: النيكلوتيدات، الأحماض الأمينية والغلوكوز.

- **تصنيع البروتينات:**

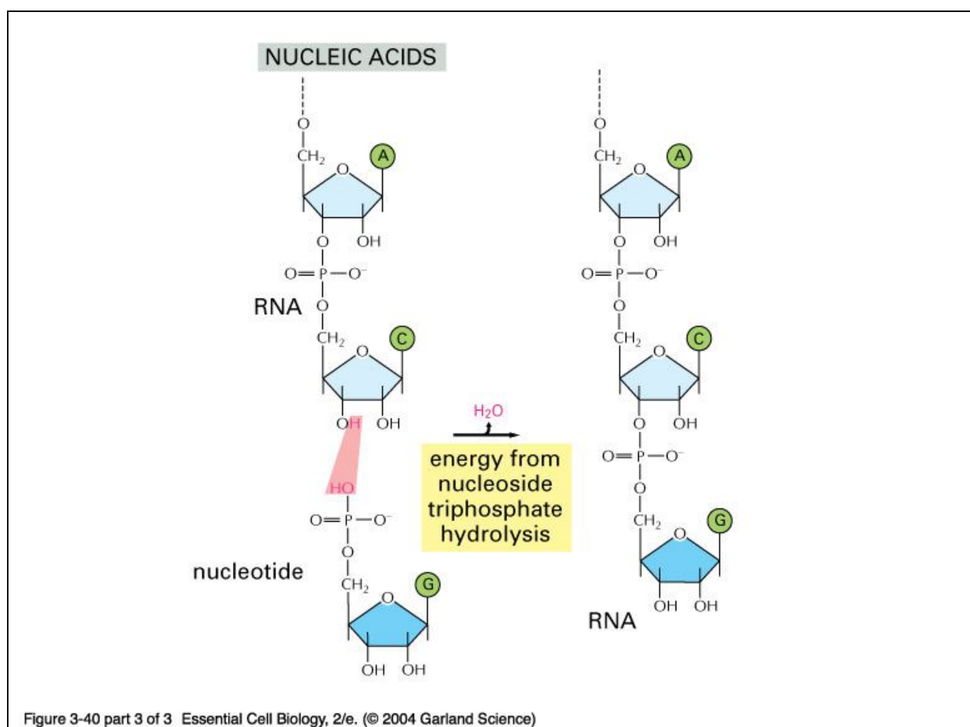
إن الأحماض الأمينية هي وحدات المونومير الأساسية المكونة للبروتينات وترتبط مع بعضها البعض بروابط ببتيدية بواسطة إنزيم الببتيداز كما هو موضح في الشكل 4.



الشكل 4: تصنيع البروتينات من الأحماض الأمينية.

- **تصنيع الأحماض النووية RNA:**

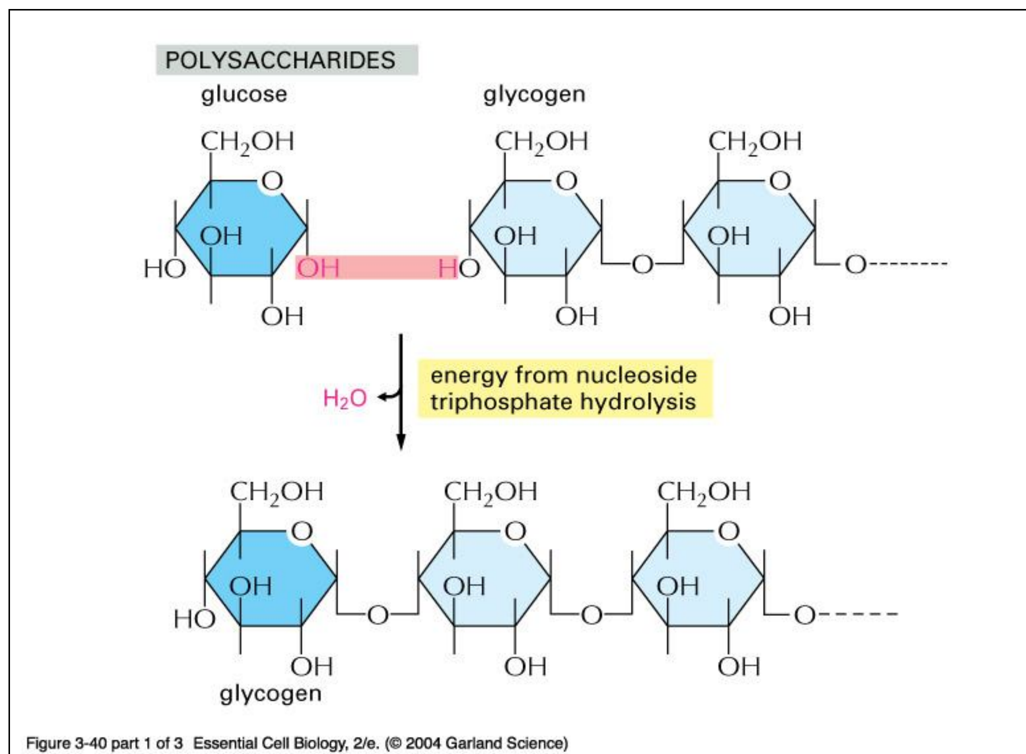
إن النيكلوتيدات هي وحدات المونومير الأساسية المكونة للــ DNA، RNA حيث ترتبط حلقة الريبوز في النيكلوتيد مع جذر الفسفات في النبكلوتيد الثاني بواسطة إنزيم الريباز كما هو موضح في الشكل 5.



الشكل 5: تصنيع الأحماض النووية RNA من النيكلوتيدات.

- **تصنيع النشاء:**

إن ألفاغلوكوز هو وحدة المونومير الأساسي المكون للنشاء ترتبط جزيئات ألفاغلوكوز مع بعضها فتشكل الغليكوجين وكلما ازداد عدد المونوميرات المرتبطة نحصل على النشاء الشكل 6.



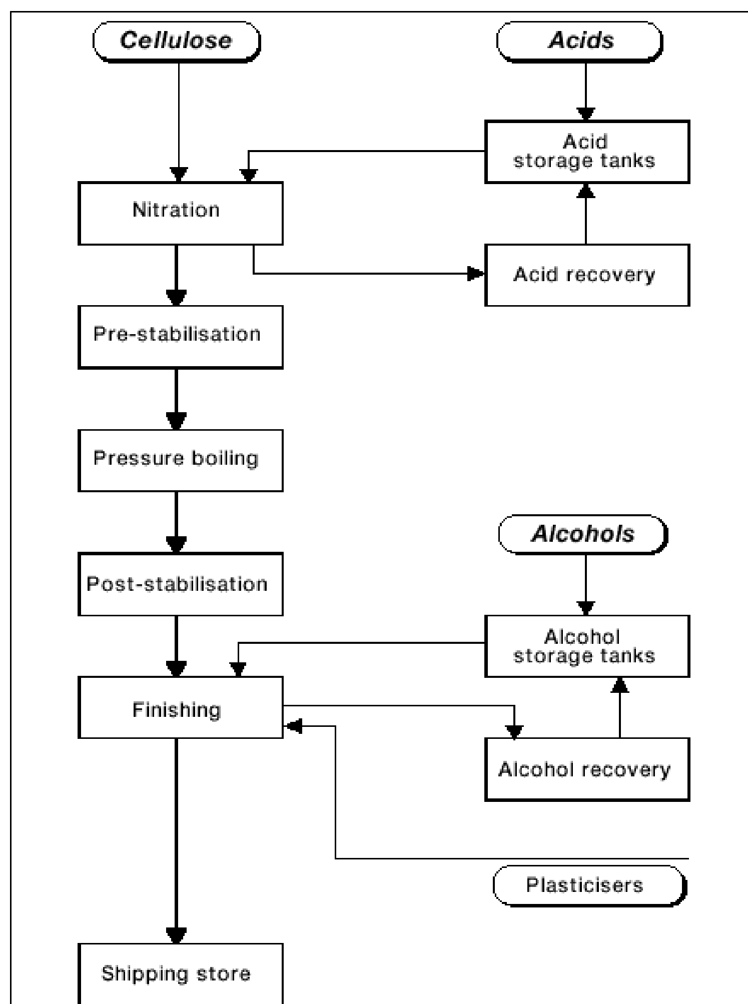
الشكل 6: تصنيع النشاء من ألفا غلوكوز.

c- التعديل الكيميائي:

إن العديد من البلمرات الهامة يتم تصنيعها بالتعديل الكيميائي للبلمرات الطبيعية مثال:

تفاعل حمض السلفونتريك nitriting acid وهو عبارة عن مزيج من حمض النتريك وحمض الكبريت nitric acid، sulfuric acid مع السلولوز ليشكل نتروسلولوز، الشكل 7.

وأيضا تصنيع المطاط المقسى بتسخين المطاط الطبيعي مع الكبريت (7)، حيث أن المطاط يتكون من وحدات متكررة من الأيزوبرين تترابط مع بعضها في شكل شبكة ثلاثية الأبعاد باستخدام disulfit والتسخين حتى درجة 130°م فيكتسب المطاط درجة عالية من المرونة.



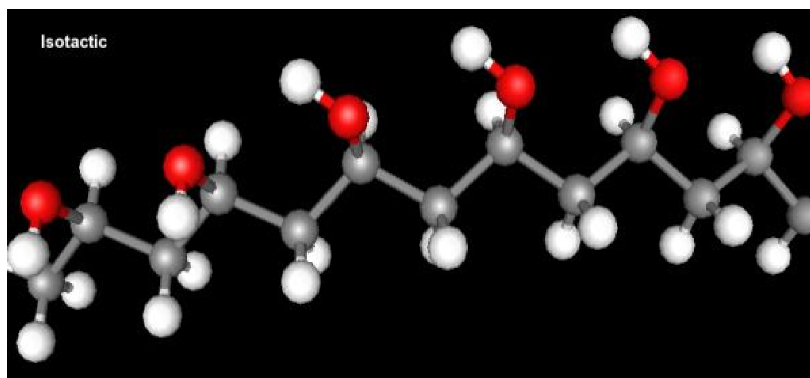
الشكل 7: بلمرات يتم تصنيعها بالتعديل الكيميائي للبلمرات الطبيعية.

3- بنية وخصائص البلمرات:

الخصائص البنيوية للبلمرات تتعلق بالترتيب الفيزيائي للـ monomers على طول العمود الفقري للسلسلة، وهناك مصطلحين يستخدمان لوصف البنية الهندسية للبلمرات هما configuration و conformation.

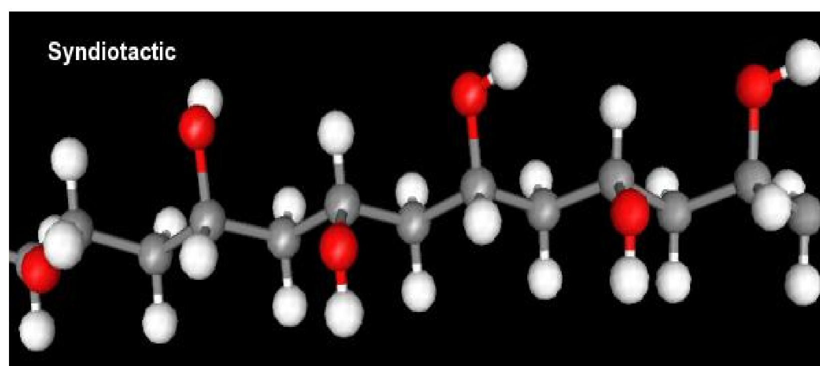
3-1- Configuration: يشير إلى أن الروابط الكيميائية تحدد الترتيب ولا يمكن أن يتبدل ترتيب البلمر حتى انكسار الروابط الكيميائية وإعادة تشكيلها ولا تتغير البنية بالعوامل الفيزيائية مثل الدوران ويمكن أن نميز ثلاث بنى أساسية وهي:

3-1-1- isotactic: تنتظم المجموعات المتفرعة في جهة واحدة من سلسلة البلمر -AB-AB-AB-AB (8).الشكل 8.



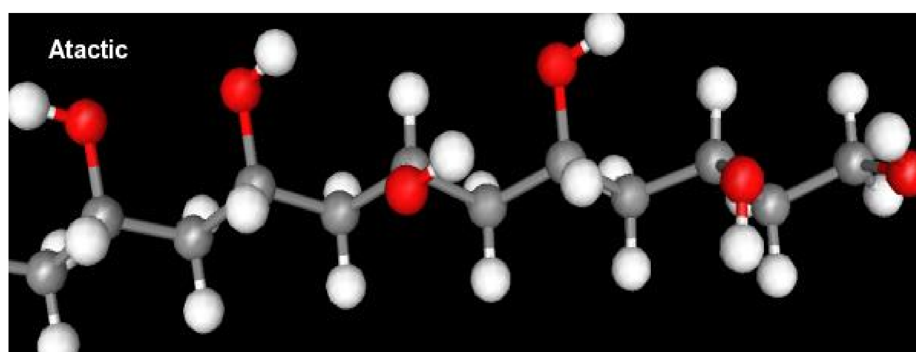
الشكل 8: يبين بنية الــ isotactic.

3-1-2- syndiotactic: تنتظم المجموعات المتفرعة على طرفي السلسلة -AB-BA-AB-BA-AB-BA- (8). الشكل 9.



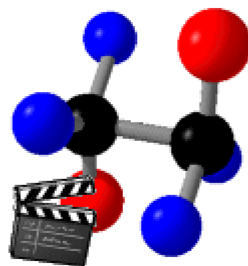
الشكل 9: يبين بنية الــsyndiotactic .

3-1-3- atactic: تنتظم المجموعات المتفرعة بشكل عشوائي على السلسلة -AB-AB-BA-AB-BA-AB-BA-BA-AB (8). الشكل 10 .



الشكل 10: يبين بنية الـ atactic.

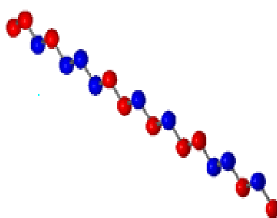
3-2- conformatin: يشير إلى أن الترتيب ينشأ من دوران الجزيئة حول الروابط الأحادية المشبعة. أي إذا ارتبطت ذرتين برابطة أحادية ويمكن أن تدور حول تلك الرابطة عندها تدعى conformation (9).الشكل 11.



الشكل 11: يبين بنية الـــ conformation.

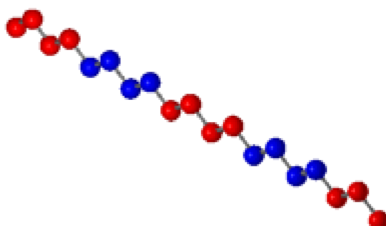
3-3- هناك أيضاً نوع آخر من ترتيب السلسلة وهو يتشكل عندما تتفاعل أكثر من نوع واحد من المونوميرات ويشكل سلاسل بلمرية تدعى copolymers (10) وهنالك ثلاثة أنماط منه وهي:

- Random copolymer: يحتوي على ترتيب عشوائي للمونوميرات العديدة على طول سلسلة البلمر كما هو مبين في الشكل 12.



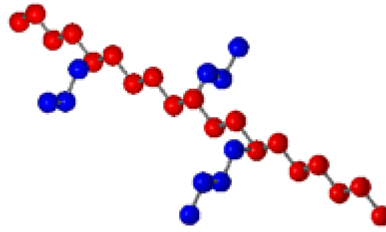
الشكل 12: يبين شكل الـــ Random copolymer.

- Block copolymer: يتكون من تكتلات من المونومير من نفس النمط كما هو مبين في الشكل13.



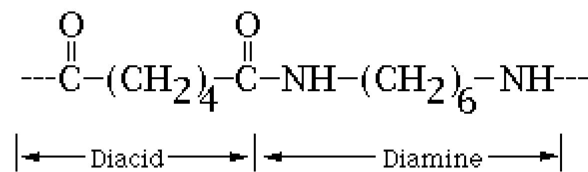
الشكل13: يبين شكل الـــ Block copolymer.

• graft copolymer: يحتوي على سلسلة أساسية من البلمرات تتألف من نوع واحد من المونومير مع تفرعات جانبية مشكلة المونوميرات الأخرى. كما هو مبين في الشكل14.



الشكل 14: يبين بنية الـــ graft copolymer.

ومن الأمثلة الشائعة على الـــ copolymer وهو النايلون nylon يتكون من اثنين من المونومير 6 ذرات كربون دي أسيد diacide و 6 ذرات كربون دي أمين diamine.

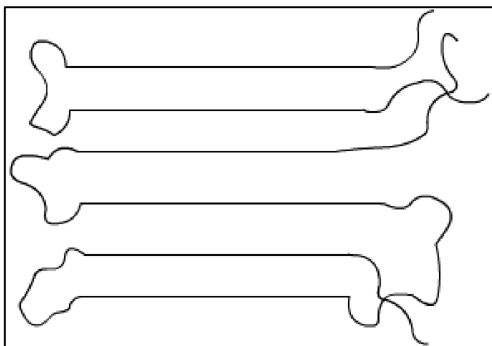


4- الخصائص المورفولوجية للبلمرات:

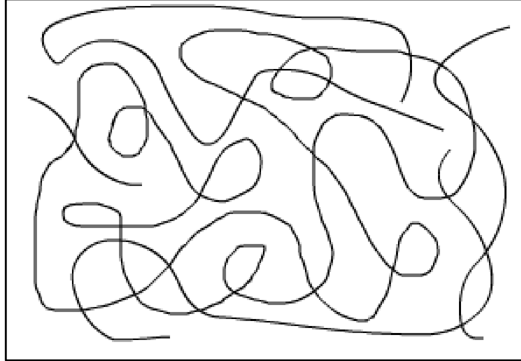
4-1- البلورية:

نميز هنا مصطلحين: البلورية **crystalline** واللابلورية **amorphous** وتستخدم للإشارة إلى تنظيم أو عدم تنظيم الجزيئات في منطقة ما من سلسلة البلمر **(11)**

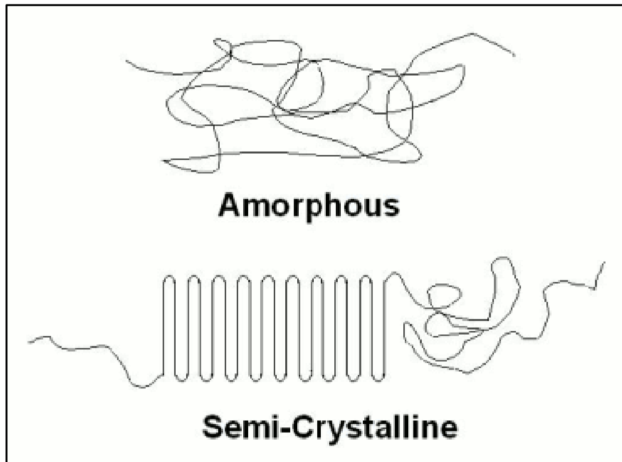
- الحالة البلورية: تبين درجة عالية من الترتيب والانتظام للانحناءات والتكتلات لسلاسل البلمر الشكل 15؛
- الحالة اللابلورية: تبدي عدم ترتيب أو انتظام للجزيئات في جزء من السلسلة وتكون عندها السلسلة متشابكة مع بعضها البعض الشكل16؛
- ويمكن أن تحتوي البلمرات كلتا الحالتين البلورية واللابلورية وعندها تدعى نصف بلورية semicrystallin الشكل 17.



الشكل15: الحالة البلورية للبلمر crystalline



الشكل 16: الحالة اللابلورية للبلمر amorphous

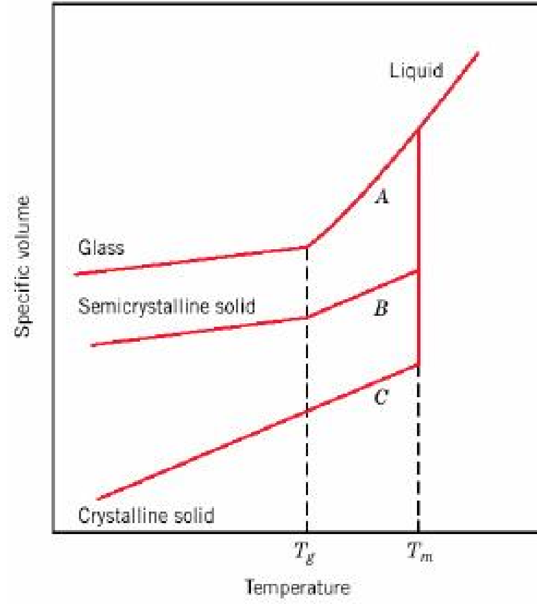


الشكل 17: semi-crystalline

4-2-الناقلية الحرارية للبلمرات:

نميز هنا درجة الانصهار الحقيقية للبلمرات النصف بلورية melting transition ونرمز لها بـ (Tm) حيث تتحول الجزيئات المنتظمة إلى عشوائية (12)، فالبلمرات اللابلورية تتميع قبل الوصول إلى درجة الانصهار وتسمى هذه الدرجة التحول البلورية glass transition (Tg).

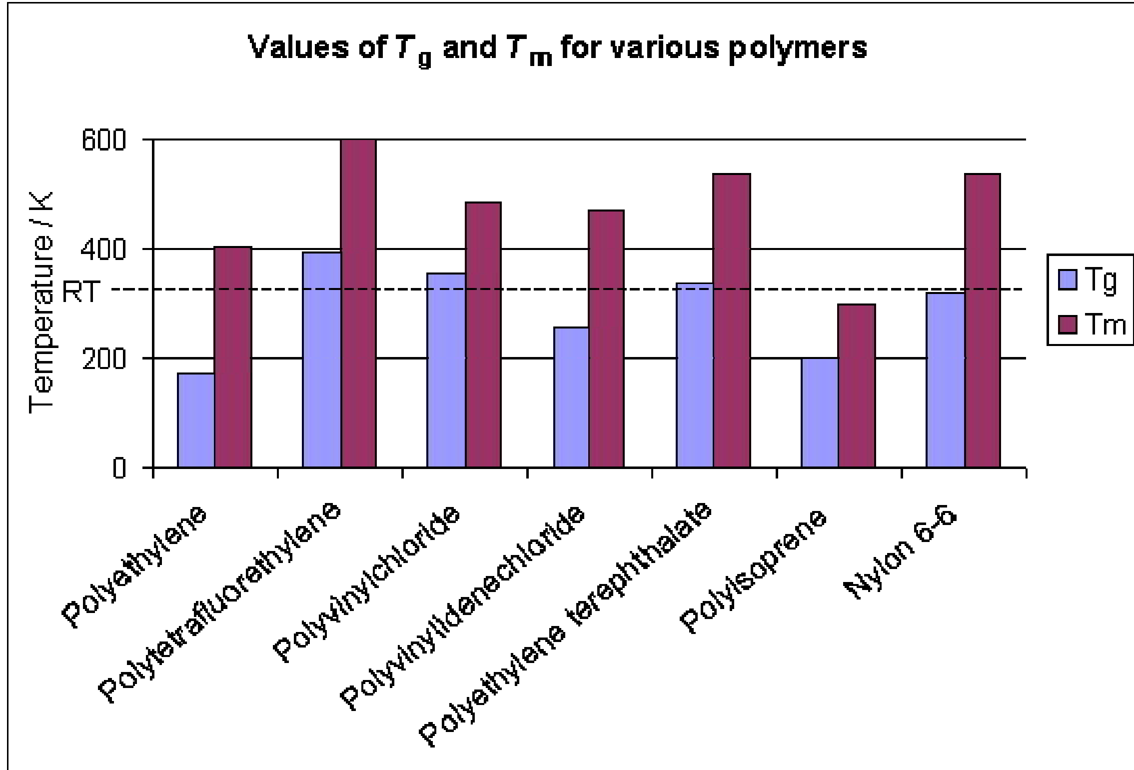
فوق هذه الدرجة تصبح البلمرات سائلة أما البلمرات البلورية فتنصهر عند درجة حرارة الانصهار الحقيقية وبعدها تتحول إلى سائل (12)، الشكل 18.



الشكل18: حالة البلمرات عند درجة Tm، Tg لبعض أنواع البلمرات.

تختلف درجة الــ Tg باختلاف البلمرات ولكنها تكون دائما أقل من درجة حرارة الغرفة، ويبين الشكل 19 كيف تتغير درجة Tm، Tg لبعض أنواع البلمرات.

إن درجة Tg للبلمر تشير إلى كمية الطاقة الحرارية المطلوبة لتغيير ترتيب الجزيئات في البلمر، أي إن البلمر فوق درجة الــ Tg يكون مطاطي وتحت درجة الــ Tg يكون بلوري وعند درجة Tm يتحول إلى سائل وهنالك عدة عوامل تؤثر على Tg وهي طول السلسلة وثباتها والمجموعات الجانبية المتفرعة من السلسلة والروابط الداخلية، أما درجة الغليان فلا تحدد للبلمرات لأن البلمرات تتفكك قبل وصولها إلى درجة الغليان (12).



الشكل 19: تغير درجة Tm، Tg لبعض أنواع البلمرات.

4-3- قوى الشد Tensile strength

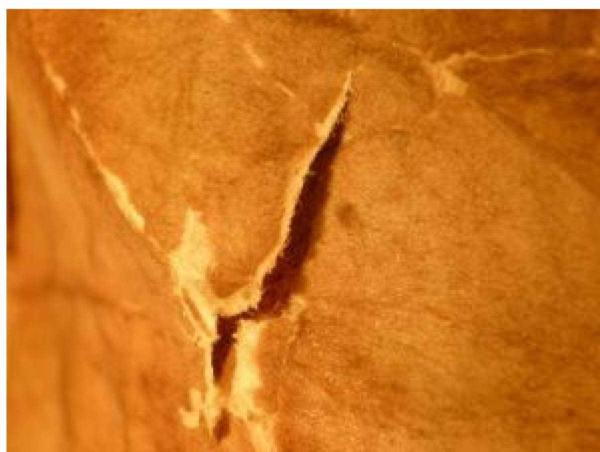
تبين قوى الشد للمادة كيفية تحمل المادة للضغط المطبق عليها قبل أن تتهشم failing (13).

ونميز هنا ثلاثة أنواع من القوى المطبقة:

a) Yield strength قوة الإخضاع: وهي قوة الضغط التي يمكنها أن تغير المادة من الشكل المطاطي إلى الشكل اللدن (البلاستيكي) (14).

b) Ultimate strength القوة القصوى: وهي قوة الضغط القصوى المطبقة والتي يمكن أن تقاومها المادة، فيتجلى الفعل في الشد، الضغط، القص.الشكل 20.

c) Break strength القوة المحطمة (المهشمة): وهي قوة الضغط المطبقة بشكل متساوي على المادة فتؤدي إلى تمزيقها (تهشيمها) (15).



الشكل 20: يبين تأثير تطبيق قوة قصوى على مادة الخشب وتجلى الفعل بالقص.

5- سلوك محلول البلمر:

إن أمزجة البلمر بشكل عام أقل قابلية للمزج من أمزجة المواد الجزيئية الصغيرة. هذا التأثير ناتج عن أن القوة الدافعة للمزج هي عادة entropics وليس علم طاقة .(16)

إن عدد الجزيئات في محلول البلمر أقل بكثير من محلول الجزيئات الصغيرة في نفس الحجم، وهذا يميل إلى زيادة الطاقة المجانية للمزج لمحلول البلمر مما يجعل تلك المحاليل غير مفضلة (16) .

نتيجة للتفاعل بين المُذيب والبلمر نستطيع أن نميز بين خصائص البلمرات كما يلي:

- **في المذيبات الجيدة:** يبدي البلمر انتباجاً ويحتل حجم كبير. لأن القوى بين المذيب وجزيئات الـ monomer تسيطر على تفاعلات القوى الداخلية بين جزيئات البلمر (6).
- **في المذيبات الضعيفة:** تسيطر القوى بين جزيئات البلمر الداخلية ولا يكون للمحل أي دور واضح.

مثال: البولي ايزوبوتيلين: ينحل في دي ايزوبوتيلين والكلوروفورم، وغير منحل في الماء.

6- الخصائص الكيميائية للبلمر

تلعب القوى الجاذبة بين سلاسل البلمر دوراً كبيراً في تحديد خصائص البلمر لأن سلاسل البلمر طويلة جداً والقوى الداخلية بين السلاسل أقوى بكثير من الجاذبية بين الجزيئات التقليدية، السلاسل الجانبية المختلفة على البلمر تقوده إلى تشكيل روابط شاردية (أيونية) أو روابط هيدروجينية بين السلاسل نفسها (6)، ويعزى إلى تلك القوى الجاذبة خصائص البلمر ومنها قوة الشد ونقطة الانصهار.

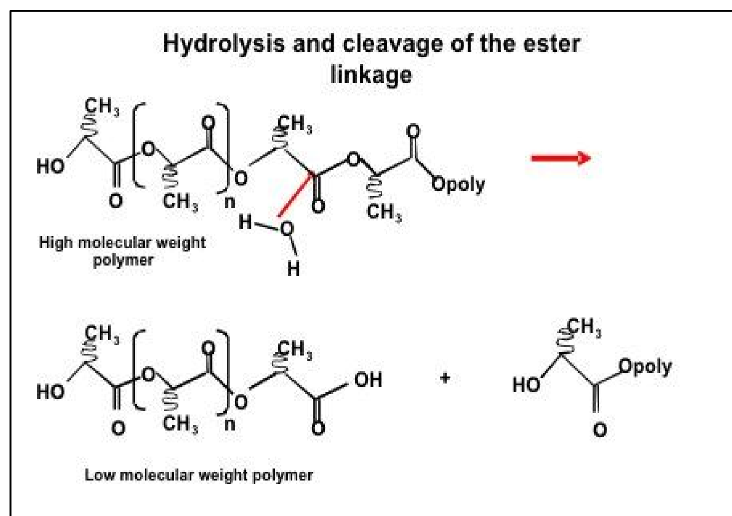
7- تدرّك البلمر

إن تدرك البلمر هو التغيير في خصائصه (القوى القابلة للشد، اللون، الشكل .. الخ) تحت تأثير واحد أو أكثر من العوامل البيئية مثل (الحرارة، الضوء، مواد كيماوية ..)، ويعزى ذلك إلى إماهة الروابط

التي تربط سلسلة البلمر والتي تؤدي إلى نقصان في الكتلة الجزيئية للبلمر **(6)**. يمكن أن تكون هذه التغييرات غير مرغوبة مثل التغييرات أثناء الاستعمال، أو مرغوبة مثل التدرك الحيوي.

تحدث هذه التغييرات بسبب تأثير هذه العوامل على التركيب الكيميائي للبلمر (6).

أمثلة: يتدرك النايلون نتيجة عملية الحلمهة بواسطة الأحماض القوية، أما البولي ايتلين فيتدرك بسبب الحرارة العالية فوق 450°م نتيجة الانقسام العشوائي للروابط الكيميائية بين ذرات البلمر (17)، وأيضاً العديد من المواد المصنوعة من المطاط الصناعي تتدرك بواسطة غاز الأوزون حيث يتفاعل مع الروابط الثنائية في سلاسل المطاط (17).الشكل 21.



الشكل21: يبين عملية الحلمهة للبلمرات.

8- تصدع (تشقق) البلمر:

تصدع البلمر هو عملية تقسيم البلمر إلى مكوناته الأساسية أو إلى monomers ويكون الناتج عن هذه العملية أكثر كثافة من البلمر (18).

9- التطبيقات الصيدلانية للبلمرات:

أول بلمر صناعي تم اكتشافه يدعى الباكليت Bakelite من قبل العالم Leo Bakeland في العام 1907، وهو ينتج من تفاعل الفينول مع الفورم ألدهيد تحت درجة حرارة وضغط ثابتين.

هذا البلاستيك القاسي مهد الطريق لصناعة أكثر من 60.000 نوع مختلف من البلاستيك الصناعي، ويصنع في السنة أكثر من 30 مليون طن من البلاستيك التي تستعمل في مجالات لا تحصى (19). تتراوح من ألعاب الأطفال إلى الطائرة (20)، ومن الأدوات القابلة للزرع إلى الأدوية مضبوطة التحرر (20).

9-1 التطبيقات العامة

يبين الجدول 1 بعض أنواع البلمرات، ويصف بعض خصائصها واستعمالاتها المفيدة (19):

الجدول 1: بعض أنواع البلمرات، خصائصها واستعمالاتها المفيدة.

اسم البلمر	خصائصه	الاستعمالات
نيوبرين neoprene	مقاوم كيميائياً ومطاطي	نعل الأحذية، الجوارب، خراطيم المياه
بولي أميد (naylon) poly amide	خيوط، قوي، متين، مقاوم للرطوبة	سجاد، مظلات، حبال، ملابس
بولي أكريلونتريل Polyacrylonitrile	راتنج، ليفي، مطاطي، يمزج مع البوتادين والستيرين لتشكيل بلمرات صلبة ومتينة	أنابيب المياه، ألواح خشبية، الأباريق، نسيج الأقمشة
بولي كلورو تري فلوروايثيلين Poly chorotrifluoroethylene	مقاومة كيميائياً	بطانة (حشوة) للحاويات، أجزاء من الصمامات والمضخات
بولي استر polyester	ألياف مطاطية، ماص للرطوبة بشكل قليل	الفلاتر، الأربطة، لحاف النوم، المعاطف، من الأسماء لتجارية له: داكرون Dacron، تريلين terylene، lexan، mylar،
بولي ايثيلين ذو كثافة عالية HDPE	يمكن تصنيعه بسهولة في الأوعية خفيفة الوزن	عبوات الحليب والماء والعصائر، ألعاب الأطفال، زجاجات السوائل المعقمة
بولي ايثيلين منخفض الكثافة LDPE	يمكن أن ينبسط ليشكل أفلام ناعمة ومتينة	أكياس الخبز، أكياس الطعام المجمد، أكياس البقاليات
بولي ايثيلين تري فثالات polyethylen Terephthalate	قوية، تتعفن بسهولة، مقامة كميائياً، خفيفة الوزن	زجاجات المشروبات الغازية، أوعية صلصة السلطة، الزجاجات الغير قابلة للكسر
بولي أوليفين Polyolefin	ألياف مكونة من على الأقل 85% بولي ايثيلين أو بولي بروبيلين	الجوارب، ألبسة الرياضة، مواد التنجيد، الأثاث في الهواء الطلق، مواد تصنيع السجاد، المراشح، حبال

المراكب البحرية، أغطية مقاعد السيارة، العوازل الكهربائية		
الكؤوس، الصواني، عبوات الطعام السريع، علب أشرطة الفيديو، الستائر، عوازل التبريد	لدن بالحرارة، مقاوم للأحماض والقلويات والعديد من المذيبات، لا يمتص الماء، وعازل جيد للحرارة	بولي ستيرين polystyrene
أنابيب المياه، أجزاء آلية مختلفة، غلاف الأسلاك المعدنية	قوية، متينة، متخشبة، مقاومة كيميائياً وحرارياً	بولي سلفون Poly sulfone
حشوات، مساند، بطانة الأنابيب والحاويات	قوية، متينة، شمعية، غير قابل للاحتراق مقاوم كيميائياً سطحه أملس (زلق)، ثابت حرارياً	بولي تترافلوروايتيلين PTFE
* مطاط أسفنجي: مواد التنجيد، الفرشات * مطاط قاسي: لب أجنحة الطائرة * ألياف: أنسجة الملابس، الجوارب ومن الأسماء التجارية LYCRA * أفلام قاسية: الدهان	مطاط أسفنجي، ألياف عالية الالتصاق، أفلام جافة وقاسية	بولي يوريتان Polyurethan
عامل لاصق، المستحلبات، الورنشة، التلبيس، الأفلام	ليس له لون، منحل بالماء، راتنج سريع الاشتعال	بولي فينيل الكحول Polyvinyl alcohol
* الأشكال غير اللدنة: أنابيب المياه، أجهزة السباكة، المسجلات، القرميد، بطاقات الإئتمان * الأشكال اللدنة: المعاطف المطرية، أفلام التغليف	صلبة عندما لا تتلدن مرنة عندما تتلدن	بولي فينيل كلورايد Polyvinyl chloride
أجزاء البناء والأنابيب	مقاوم للمواد الكيميائية وتغيرات الطقس	بولي فينيل فلورايد Polyvinyl fluoride
السجاد، الدهان، عامل لاصق، الورنشة، اللاصق.	راتنج غير منحل بالماء	بولي فينيل أسيتات Polyvinyl acetate

2-9- الاستعمالات الصيدلية (21):

1- تحسين انحلالية وامتصاص الأدوية.

2- التلبيس المعوي حيث يتحرر الدواء في pH أعلى من 7.

3- ضبط تحرر الدواء.

4- استخدامات أخرى.

9-2-1- تحسين انحلالية وامتصاص الأدوية:

إن الانحلالية المتضائلة للعديد من المواد الدوائية في الماء وفي السوائل المعدية تسبب مشاكل في التوافر الحيوي للدواء لذلك فإن من الاهتمامات الرئيسية في الصناعة الصيدلانية هي تحسين انحلالية وسرعة تحرر الدواء والتوافر الحيوي للأدوية المأخوذة عن طريق الفم (22).

تستخدم المبعثرات الصلبة لتحسين انحلالية المواد الدوائية قليلة الانحلال والـ PVP هو البلمر الأكثر شيوعاً بالاستخدام.

مثال: تحسين انحلالية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية باستخدام PVP حيث يشكل مذيلات تزيد من امتصاص الدواء في الجسم وبالتالي التوافر الحيوي (23).

ومن الأمثلة: استخدام مركبات السيكلودكسترين وهي عبارة عن جزيئات الغلوكوز، ترتبط مع بعضها لتشكل حلقة تسمى السيكلودكسترين الشكل 22، وهناك ثلاثة انواع من السيكلودكسترين تختلف بحسب عدد جزيئات الغلوكوز المكونة للحلقة وبالتالي يختلف حجم جوف الحلقة وخصائصها الانحلالية، ويبين الجدول 2 تلك الأنواع.

الجدول 2: مواصفات أنواع السيكلوديكسترينات.

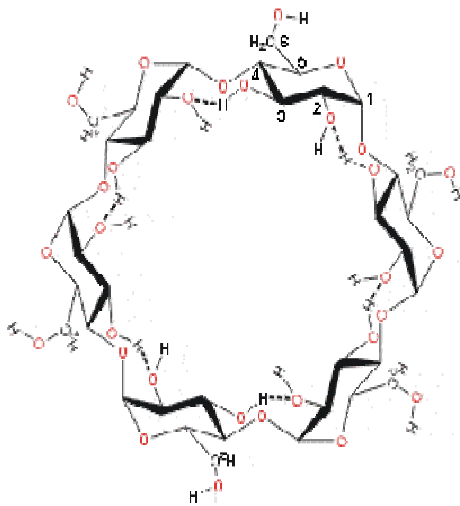
Properties of the main cyclodextrins								
Cyclodextrin	**Mass**	**Outer diameter (nm)**	**Cavity diameter (nm)**		**Cavity volume (mL/g)**	**Solubility، g/kg H_2O** [915]	**Hydrate H_2O** [915]	
			Inner rim	Outer rim			cavity	external
α, $(glucose)_6$	972	1.52	0.45	0.53	0.10	129.5	2.0	4.4
β, $(glucose)_7$	1134	1.66	0.60	0.65	0.14	18.4	6.0	3.6
γ, $(glucose)_8$	1296	1.77	0.75	0.85	0.20	249.2	8.8	5.4

آلية عمل السيكلودكسترين:

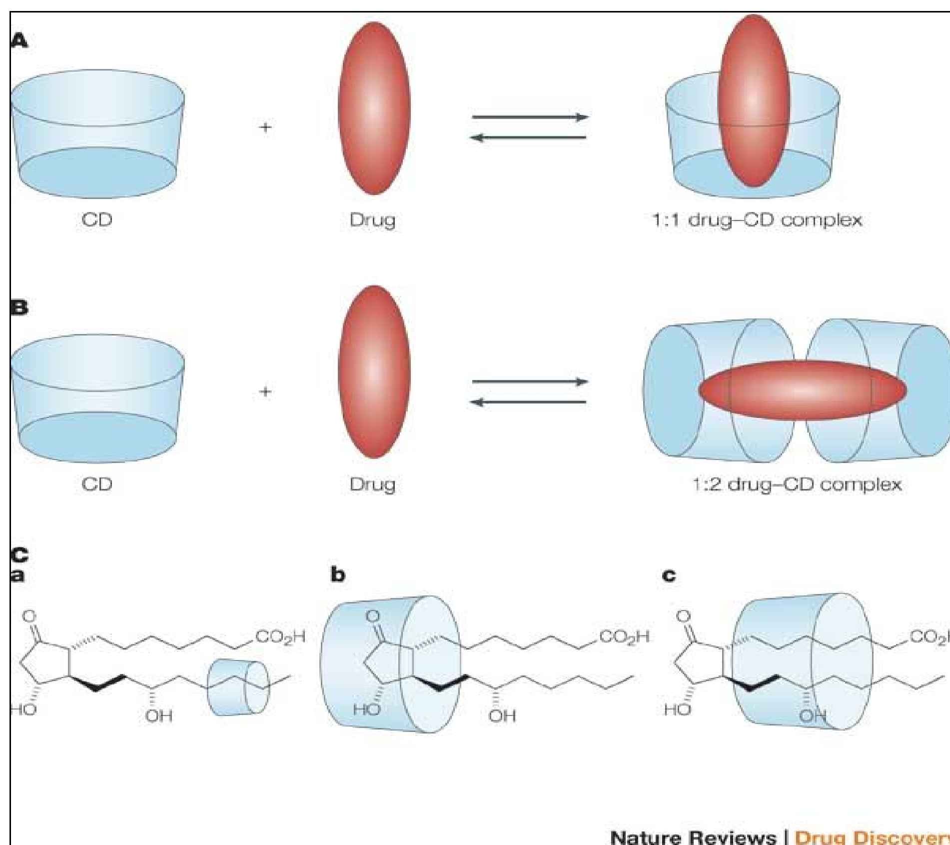
عند إضافة السيكلودكسترين إلى مادة دوائية قليلة الانحلال بالماء فإن المادة الدوائية تدخل إلى داخل جوف حلقة السيكلودكسترين، وتشكل معقدات مع المادة الدوائية (معقد دواء + سيكلودكسترين) وتكون الجزيئة الناتجة قطبية قابلة للانحلال في الماء (24). وبالتالي تزداد انحلالية المادة الدوائية ويزداد امتصاصها وبالتالي يزداد توافرها الحيوي (25).

يمكن ان يتشكل معقد بين الدواء وجزيئة واحدة من السيكلودكسترين أو تحاط جزيئة الــدواء بجــزيئتين من السيكودكسترين كما في الشكل 23.

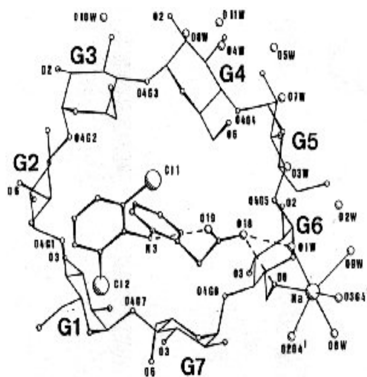
مثـــال: زيـــادة انحلاليـــة الـــديكلوفيناك باســـتخدام السيكلودكسترين. الشكل 24.



الشكل 22: جزيئة السيكلودكسترين.



الشكل 23: معقد الدواء وجزيئة واحدة من السيكلودكسترين.



الشكل24: يبين جزيئة الديكلوفيناك في جوف حلقة السيكلودكسترين.

9-2-2- تلبيس الأشكال الصيدلانية الصلبة

- التلبيس بالطبقة الرقيقة film coating

التلبيس بالطبقة الرقيقة هو تقنية تؤدي إلى تغطية كاملة وناجحة لنواة (حثيرة، مضغوطة، محفظة) بطبقة رقيقة لاصقة ومستمرة (26).

فالتلبيس يتكون من مادة خاملة فيزيولوجياً تثبت على النواة على شكل محلول لمادة مولدة للفلم (بلمر) polymer بعد تبخير هذا المذيب واتحاد جزيئات البلمر مع بعضها البعض يخلف وراءه التلبيس (27).
وتتكون محاليل التلبيس من بلمرات صلبة مولدة للأفلام تستعمل على شكل محاليل أو معلقات ضمن مذيب مناسب ويتكون سائل التلبيس من المكونات التالية:

البلمرات المولدة للأفلام polymer، الملدنات plasticiser، المذيبات solvent، مساحيق التحميل (حشوة) filer، الملونات colourants (27).

- فوائد التلبيس (28):
  a) لإخفاء الطعم والرائحة للدواء مثل التلبيس السكري
  b) لحماية الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء
  c) لضبط تحرر الدواء من المضغوطات
  d) لحماية الدواء من العصارة المعدية وذلك بالتلبيس المعوي
- التلبيس المعوي: يستخدم في أنظمة المعالجة الموجهة للقولون حيث يتم تحرر الدواء في درجات باهاء أعلى من $pH > 7$ ويستخدم لهذه الغاية الإيدراجيت RL، RS، والسلولوز أسيتات فتالات، بولي فينيل أسيتات فتالات (29). ويعزى ذلك إلى دخول الماء عبر التلبيس إلى المواد الفعالة بطريقة الضغط الحلولي معتمدة على درجة الـــ pH (30)، أو بالانتباج الفيزيائي (31).

إن انحلالية البلمرات المعوية لإعطاء التأثير العلاجي تتأثر بعدة عوامل (32):

1- حجم الشكل الجرعي.
2- درجة الـــ pH للوسط.
3- طبقات التلبيس الداخلية.

يستخدم التلبيس المعوي للأقراص أو الكريات والمذيبات المستخدمة في الصناعة الصيدلانية ايثانول، أسيتون، إيزوبروبانول، ايثيل أسيتات. ولتحسين التصاق المواد الملبسة على الكريات أو الأقراص نضيف مواد لاصقة مثل بولي ايثيلين غليكول، بروبيلين غليكول، دي بوتيل فتالات ودي اتيل فتالات، تري بوتيل

سيترات (33)، وأكثرها استخداماً دي بوتيل فتالات. فهي تساعد في تشكيل فيلم التلبيس بالإضافة إلى زيادة الثباتية الفيزيائية للشكل الدوائي وتضاف بنسبة من 5 إلى 25% من وزن البلمرات ولتسهيل عملية التلبيس يمكن إضافة بعض المواد الصلبة مثل التالك وأكسيد التيتانيوم.

يجب أن تكون المذيبات المستخدمة في البلمرات المعوية: مذيبات جيدة للبلمرات وسهلة التبخر وتزيد من لزوجة المحاليل (34).

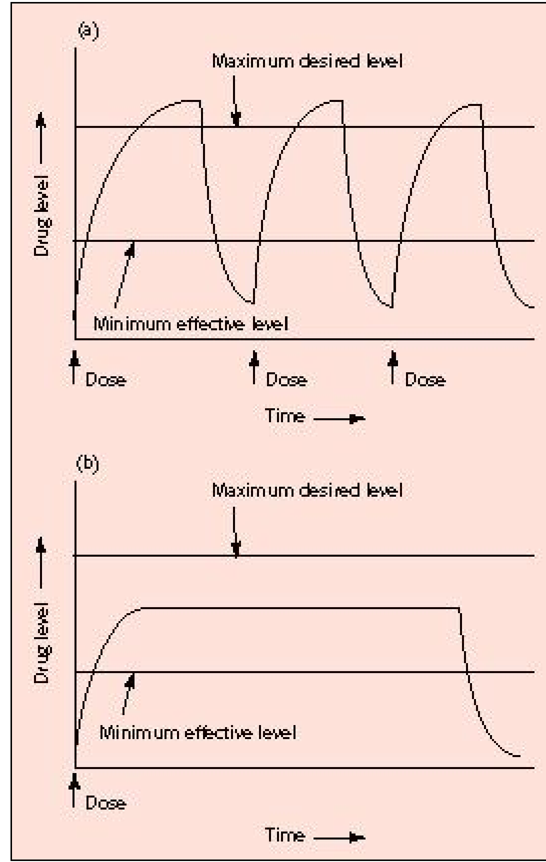
9-2-3- ضبط تحرر الدواء من الأشكال الجرعية الفموية:

9-2-3-1- مفهوم الأدوية المضبوطة التحرر أو المديدة التأثير:

إن الأشكال الجرعية المضبوطة التحرر أو المديدة التأثير من الأشكال المرغوبة في الصناعات الصيدلانية لأنها تقدم جرعة مفردة دون الوصول إلى الجرعة السمية وإيصال الدواء أو المواد الغذائية إلى المكان المطلوب والمحافظة على مستويات الدواء في الدم لفترة محددة من الوقت (35). وهذه الأشكال الجرعية يمكن أن تكون بأشكال مختلفة مثل الأقراص، الكبسولات، لصاقات، معلقات، محاليل، هلامات، كريات،...الخ. وقد أصبح للأدوية مطولة التأثير مكانة هامة في المداواة، ليس فقط لسهولة التعامل مع هذه الأدوية وإنما للميزات الكبيرة التي تحملها مقارنة مع الأدوية ذات التحرر السريع أو التقليدي (36)، حيث تعطي الأدوية ذات التحرر السريع تراكيز عالية وسريعة نسبياً من المادة الفعالة في الجسم خلال فترة زمنية قصيرة، يلي ذلك تناقصاً حاداً في مستواها، ومن المعروف أن التركيز المنخفض للدواء قد لا يعطي التأثير المطلوب، كما أنه قد يظهر عند التركيز المرتفع للدواء تأثيرات غير مرغوب بها، وبالتالي يكون تأثير الدواء مثالياً إذا بقي تركيزه في منتصف هذا المجال.

يبين الشكل 25، في الأشكال الفموية العادية انخفاض مستوى تركيز الدواء في الدم بعد إعطاء كل جرعة. ويتناقص إعطاء الجرعة الثانية حيث يبقى مستوى الدواء بين التركيز الأعظمي والتركيز الأدنى ويمكن أن تقترب من الجرعة السمية.

بينما يبقى تركيز الدواء في الجرعة مديدة التأثير ثابتاً لفترة محددة بين التركيزين الأعظمي والأدنى الشكل 25.



الشكل 25: تركيز الدواء في الأشكال الفموية العادية والمضبوطة التحرر أو مديدة التأثير.

9-2-3-2- فوائد الأدوية مطولة التأثير:

إن لاستخدام المضغوطات مطولة التأثير العديد من الفوائد وأهمها:

أ- التخلص من شكوى المريض: فالإعطاء المتكرر للدواء يشكل صعوبة في تناوله، وقد ينسى المريض أخذ إحدى الجرعات المخصصة، مما يشكل فوضى وخطر محتمل في المداواة.

ب- استخدام كمية أقل من الدواء (كعلاج كلي) وهذا يؤدي إلى:

* الحد أو الإقلال من التأثيرات الجانبية الموضعية والجهازية.
* الحد من حدوث انخفاض في فعالية الدواء الناجم عن الاستخدام المتكرر له.
* الحد من حدوث تراكم للدواء بسبب استخدامه المتكرر.

ت- زيادة الفعالية العلاجية للدواء وهذا بدوره يؤدي إلى:

* تحكم أكثر بتركيز الدواء، وإنقاص التفاوت في مستواه في الدم.
* تحسين التوافر الحيوي لبعض الأدوية.
* تحكم أفضل بحالة المريض وشفائه.

ث- الناحية الاقتصادية:

بالرغم من أن تكلفة الجرعة البدئية تتطلب في أغلب أنظمة المعالجة المديدة تكلفة أعلى من الأشكال التقليدية بسبب الطبيعة الخاصة التي تتمتع بها هذه المنتجات، إلا أن متوسط تكلفة المعالجة النهائية خلال مدة زمنية طويلة تكون أقل.

9-2-3-3- تحقيق إطالة التحرر الدوائي (37):

a) من خلال إطالة التأثير للأشكال الصيدلانية الفموية وذلك باستعمال تلبيس مناسب coating، حيث تستخدم عدة مواد للتلبيس يمكن تصنيفها كالآتي:

- مواد كارهة للماء hydrophobes مثل شمع العسل وشمع الخرنوبا وزيت الخروع المهدرج، وكذلك أحماض دسمة مع أستيراتها مع الغليسيرين مثل: حمض الغار وحمض النخيل وحمض الشحم.
- التلبيس باستعمال مواد مقاومة لعصارة المعدة مثل: أسيتوفتالات السلولوز، الإيدراجيت (RS، RL).

b) حجز المادة الفعالة ضمن قالب خامل، وتشمل القوالب المستخدمة لحجز المادة الفعالة ومنعها من التحرر مباشرة:

- القوالب البلاستيكية المؤلفة من عدد من المكاثير مثل: بولي إيتلين غليكول، وبولي ايثيل ميثيل أكريلات وخلات عديد الفينيل؛
- القوالب الدسمة ذات التفكك البطيء مثل: شمع الخرنوبا وحمض الشحم؛
- القوالب المحبة للماء المتضمنة مكاثير محبة للماء غير قابلة للهضم مثل: إتيرات السلولوز والبكتين وبلمرات كاربوكسي فينيل حمض الأكريلي، وألجينات الصوديوم، والكاربوبول.
- القوالب ذات المنشأ المعدني التي تحوي أملاحاً قليلة أو عديمة الذوبان في الماء مثل: كبريتات الكالسيوم، وفسفات الكالسيوم.

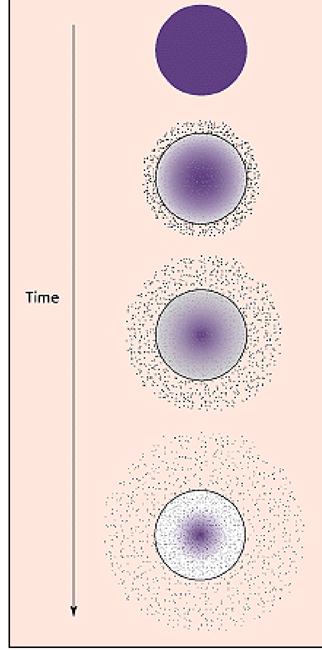
9-2-3-4- آلية تحرر الدواء من القوالب:

a. الانتشار؛
b. الانتباج ثم يتبعه الانتشار؛
c. التدرك.

a) الانتشار: يحدث عندما يجتاز الدواء أو العناصر الفعالة البلمرات فينتج عن هذه الآلية قالب مضبوط التحرر، ويحدث الانتشار من خلال المسامات الموجودة في قالب البلمر أو على مستوى الجزيئات حيث يتم العبور بين سلاسل البلمرات (38) ولا تتغير بنية البلمر.

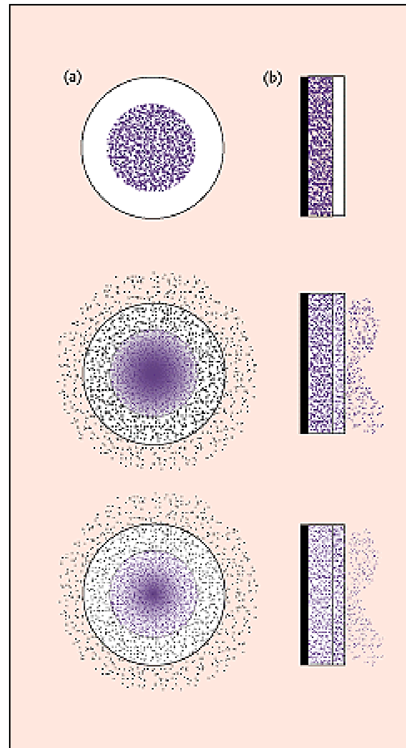
ونميز حالتين: نظام القالب ونظام المستودع.

ويبين الشكل 26 عملية الانتشار من **نظام القالب:** حيث مزجت البلمرات مع المواد الفعالة لتشكيل قالب متجانس وعندما يلامس القالب الوسط المذيب فإن المواد الفعالة تنتشر عبر مسام البلمر إلى الوسط المحل ويزداد الانتشار مع الزمن.



الشكل 26: عملية الإنتشار من نظام القالب.

نظام المستودع: حيث تشكل المواد الفعالة نواة في الداخل ويقوم البلمر بتشكيل طبقة حولها ويكون الانتشار من خلال هذا النظام انتشار مضبوط وثابت مثال: الغرائس، الأدوية المأخوذة عن طريق الفم ذات أنظمة التحرر أو اللصاقات الجلدية وعندها يتم الانتشار من جهة واحدة فقط (39). ويمثل الشكل 27 طريقة الانتشار هذه.

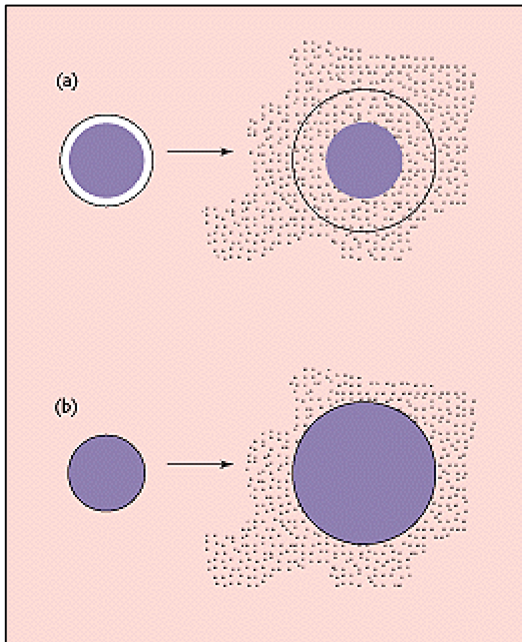


الشكل27: عملية الانتشار من نظام المستودع.

b) الانتباج ثم الانتشار:

في هذه الآلية يصل الدواء إلى المكان الهدف ثم تنتج البلمرات نتيجة التماس مع الوسط الحيوي أو الماء ولا تنحل فيها. يزداد الانتباج حسب حجم البلمر فينتج هلامة، عندها يجتاز الدواء الشبكة الهلامية إلى الوسط الخارجي (40). ويبين الشكل 28 هذا النمط، حيث يبين نظام القالب (b) ونظام المستودع (a).

ويعتمد تشكيل الهلامة على درجات pH الوسط حيث أن في درجات pH منخفضة يكون انتباج البلمر قليلاً وبالتالي تحرر الدواء أسرع. وبالعكس في درجات PH عالية يكون انتباج البلمر كبيراً وبالتالي يعيق من تحرر الدواء (41).



الشكل 28: الانتباج ثم الأنتشار في نظام القالب (b) وفي نظام المستودع (a).

c) **التدرك الحيوي:**

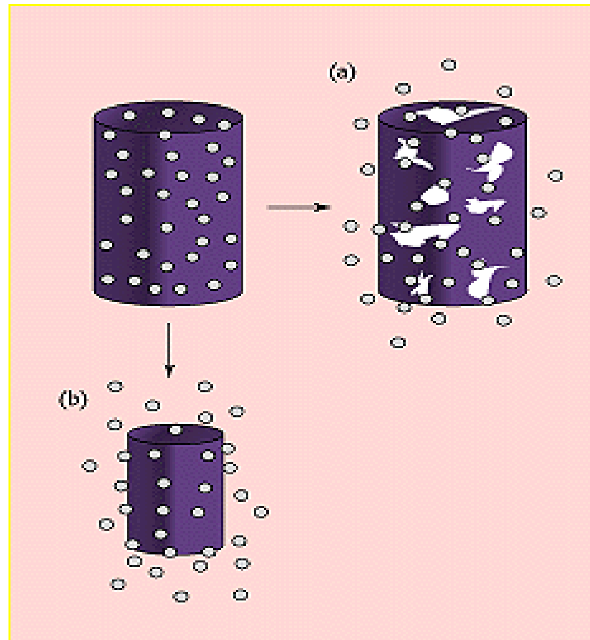
تنتج البلمرات في الطرق السابقة ولا تتغير بنيتها الكيماوية، بينما الأبحاث الجديدة تعتمد على التدرك الحيوي للبلمرات، حيث أن هذه البلمرات تتدرك في الجسم كنتيجة طبيعية في العمليات الحيوية ثم يتحرر الدواء من خلال القالب (42).

ومثال ذلك: بولي لاكتيد Polylactides ينحل إلى حمض اللاكتيك Lactic acide، وبولي غليكوليد Poly glycolides ينحل إلى حمض غليكوليك glycolic acide داخل حلقة كريبس، ولاحقاً ينتج أيضاً ثاني أكسيد الكربون والماء.

وتأخذ عملية التدرك مكاناً خلال عملية الحلمهة، فإما أن يتدرك بطريقة منتظمة من خلال القالب (a) أو يحدث التدرك على السطح الخارجي للبلمر فقط في نظام المستودع (b)(42)، الشكل 29.

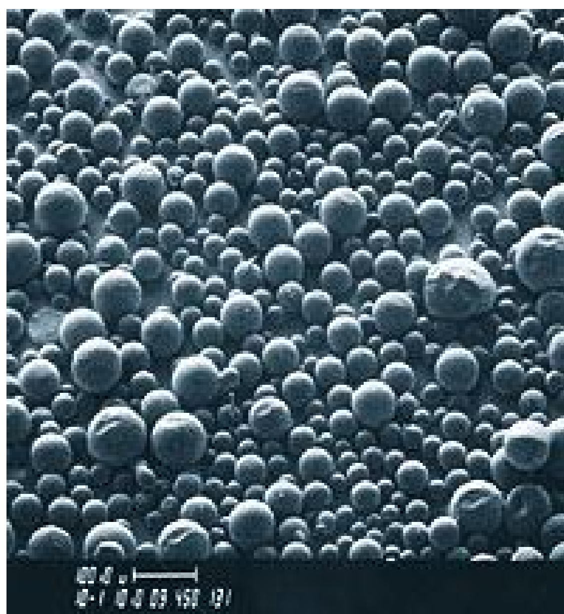
ومثال ذلك: Poly anhydrides، Poly orthoesters والصيغة الأكثر شيوعاً للمواد المتدركة حيوياً الأجزاء الصغرية Microparticles المستخدمة في أنظمة إيتاء الدواء الفموية.

مثال ذلك أيضاً: poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) حيث يستخدم في تحضير الكريات الفموية Microspheres (PLGA) مثال الشكل30 تتدرك بالحلمهة بالماء أو السوائل الحيوية ويبين الشكل 31 تدركه بعد 133 يوم من التدرك بالماء (43).



الشكل 29: عملية الحلمهة في التدرك الحيوي للبلمرات:

- (a) تدرك بطريقة منتظمة من خلال القالب؛
- (b) تدرك على السطح الخارجي للبلمر فقط في نظام المستودع.



الشكل 30: الأجزاء الصغرية Microparticles المستخدمة في أنظمة إيتاء الدواء الفموية.



الشكل 31: تدرك بعد 133 يوم بالحلمهة بالماء أو السوائل الحيوية لأجزاء صغرية Microparticles.

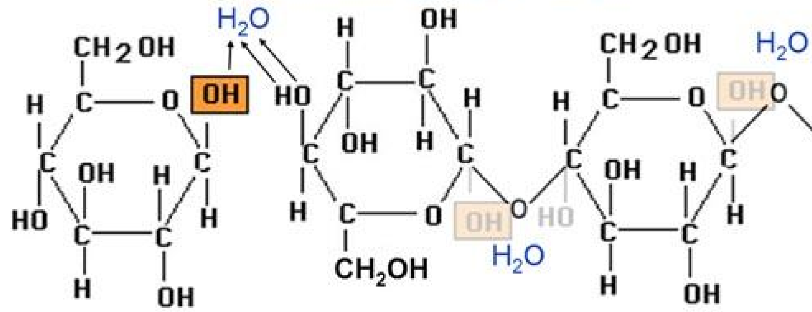
9-2-3-5- البلمرات المستخدمة في الأشكال الجرعية مضبوطة التحرر:

مولدات الأفلام هي بلمرات عضوية ذات منشأ نصف صناعي أو صناعي وسوف نذكر هنا أغلب البلمرات المستعملة في الصناعة الصيدلية والتي يمكن تصنيفها في المجموعات التالية:

المشتقات السلولوزية – مشتقات الأوكسي ايتلين غليكول – المشتقات الفينيلية – المشتقات الاكريلية – الراتنجات الطبيعية.

A. المشتقات السلولوزية:

هي المشتقات الأكثر أهمية والأكثر استعمالاً في عملية التلبيس فالسلولوز نفسه يجب أن يذوب في الماء لولا احتوائه على عدد من الروابط الهيدروجينية التي تتشكل بفضل الزمر الهيدروكسيلية والتي تخلق في بعض الأمكنة من الشبكة الذرية مناطق تبلور كثيفة (44).



ومنها:- كاربوكسي ميثيل سلولوز الصودي CMC

- كاربوكسي ميثيل سلولوز هيدروكسي ايثيل سلولوز CMC-HEC
- ميثيل سلولوز MC
- ميثيل ايثيل سلولوز MEC
- هيدروكسي ايثيل سلولوز HEC
- هيدروكسي بروبيل سلولوز HPC
- سلولوز دي اسيتات CDA

*** سلولوز دي أسيتات** (45):

وهي المادة المعتمدة في الدراسة في القسم العملي من هذه الإطروحة.

التعريف: هو سلولوز حيث تتأستل فيه جميع مجموعات الهيدروكسيل (OH-).الشكل 32.

الوصف (45): السلولوز دي أسيتات: هي مسحوق أبيض، أو كريات حرة التدفق أو رقائق، عديمة الطعم، عديمة الرائحة، يمكن أن تظهر رائحة حمض الأسيتيك بشكل خفيف.

الكثافة: 4.0 غ/ سم^3 للمسحوق.

درجةالإنصهار: تتراوح بين 230-300 ْم.

الذوبانية: تتأثر انحلالية السلولوز دي أسيتات بمستوى مجموعات الأستيل الموجودة.

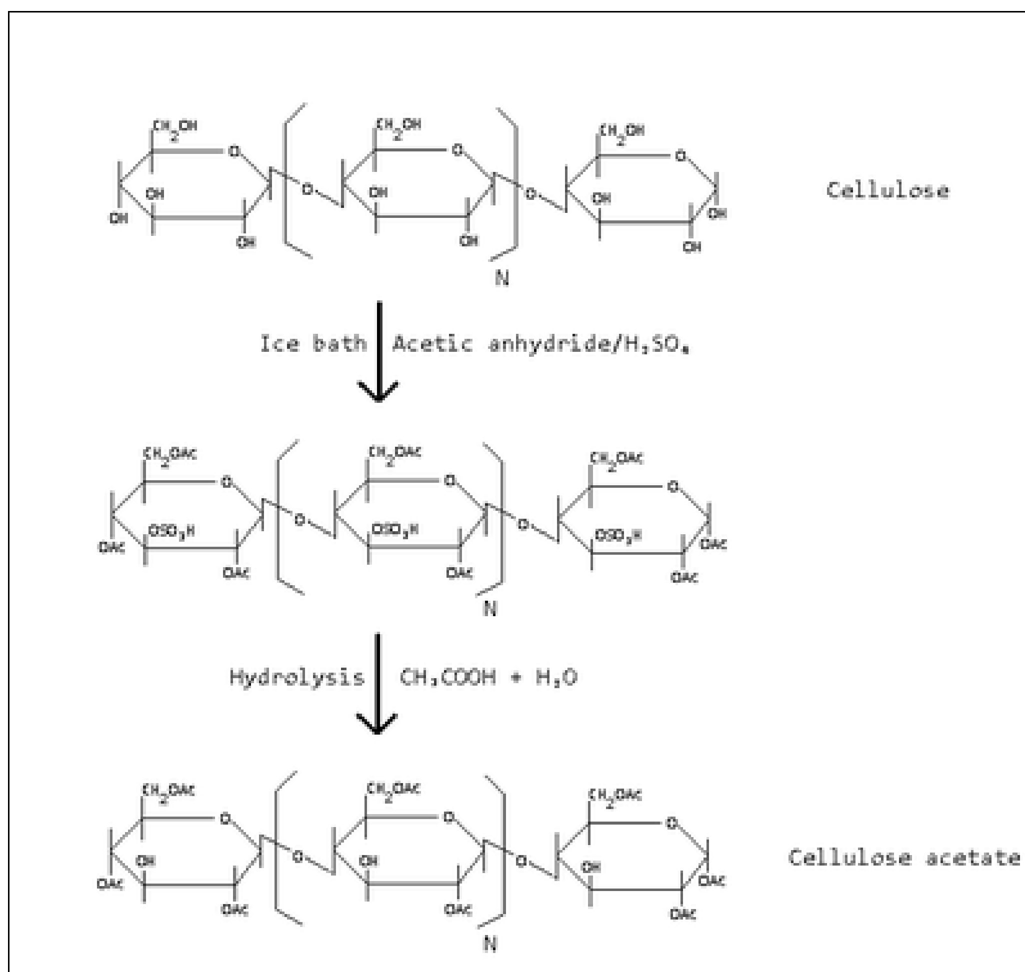
في العموم: السلولوز دي أسيتات ذواب في مزيج أستون ماء بكافة النسب وفي مزيج دي كلورميتان- ايثانول، دي ميثيل فورم أميد، دي أوكسان.

اللزوجة: تتوفر درجات متنوعة من السلولوز أسيتات وتختلف بمحتواها من الأستيل ودرجة البلمرة وتستخدم لإنتاج 10% محاليل في مذيبات عضوية بلزوجة 10- mPas230

الخسارة بعد التجفيف: حسب دستور الأدوية الأمريكي USPNF20 $\leq$ 5%

المعادن الثقيلة: $\leq$ 0.001 %

الثباتية والتخزين: السلولوز دي أسيتات ثابت إذا حفظ في عبوات محكمة الإغلاق في مكان جاف ومعتدل.



الشكل 32: تحضير السلولوز أسيتات من السلولوز بعملية الأستلة

التنافرات: السلولوز دي أسيتات يتنافر مع الأحماض أو الأسس القوية ويتوافق مع البلمرات التالية: دي ايثيل فتالات، بولي ايثيلين غليكول، تري اسيتين، تري ايثيل سيترات.

الأمان: تستخدم السلولوز دي أسيتات بشكل واسع في المنتجات الصيدلانية الفموية وعادة ما تعتبر مادة غير سامة وغير مخرشة.

التصنيف الوظيفي: عامل تلبيس، عامل مطول للتأثير.

التطبيقات في الصناعة الصيدلانية:

- يستخدم في مجال واسع في الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير وإخفاء الطعم.
- يستخدم كتلبيس نصف مسامي على الأقراص وخاصة في المضغوطات ذات النمط Osmotic pump و Implants الغرائس وهي تسمح بفعالية مطولة التأثير ومضبوطة التحرر (46).
- أيضاً ارتباط فيلم السلولوز دي أسيتات مع مواد أخرى يعطي إطالة تأثير بدون الضرورة إلى حجرة تشكيل الحبوب في التغليف كما هو مستخدم في نمط المضخة الحلولية وأيضاً يستخدم

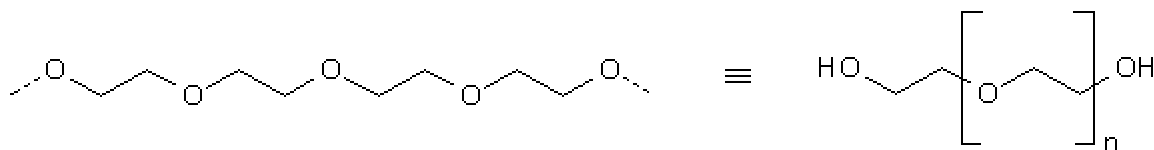
السلولوز دي أسيتات وإسترات السلولوز الأخرى لتشكيل أجزاء ميكروية (صغرية) Microparticles حاملة للدواء ومطولة التأثير (46).

- تستخدم أيضاً أفلام السلولوز دي أسيتات في الأدوية عبر الجلد وكفيلم تلبيس للمضغوطات أو الحثيرات لإخفاء الطعم على سبيل المثال: حثيرات الأسيتامينوفين تلُّبس بأساس السلولوز دي أسيتات قبل إتمام العملية لتشكيل أقراص مضغ (44).

B. مشتقات الأوكسي ايثيلن غليكول:

تدعى هذه المجموعة غالباً بولي ايتلين غليكول PEG الشكل 33 وتستعمل للحصول على تلبيس معدي إن قوام هذه المواد ودرجة حبها للماء يختلفان باختلاف وزنها الذري.

وهي ذوابة في الماء بشكل كامل وفي عدد من المذيبات العضوية، ايثانول، اسيتون، وبشكل عام ينقص ذوبان PEG بشكل قليل عند زيادة الوزن الذري (26).

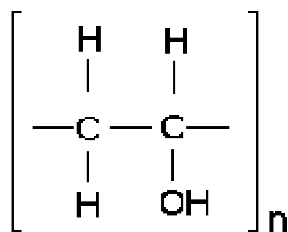


الشكل 33: صيغة البولي ايتلين غليكول PEG

C. المشتقات الفينيلية:

إن السهولة الكبيرة التي تتكوثر بها المشتقات الفينيلية سمحت بالحصول على بلمرات راتنجية resin Polymer أو بلمرات بالمشاركة copolymer التي سمحت باستخدام هذه البلمرات في كثير من التطبيقات الصيدلانية (26) وتضم هذه المجموعة:

- الكحول البولي فينيلي polyvinyl Alcohol الشكل 34.
- البولي فينيل بيروليدون PVP

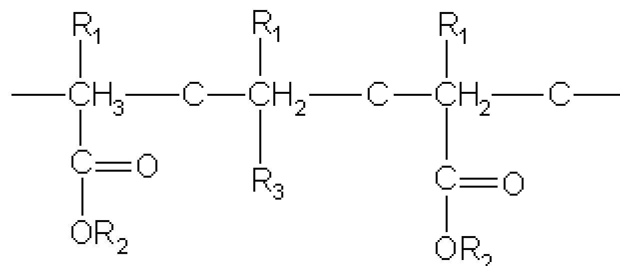


الشكل 34: الكحول البولي فينيلي polyvinyl Alcohol

D. المشتقات الأكريلية:

الإيدراجيت: سمحت عملية البلمرة بالمشاركة لحمض الأكريلي وحمض الميتا أكريلي بالحصول على مشتقات مختلفة البنية تؤدي إلى حب الماء أو الذوبان به حسب درجة باهاء الوسط المستعمل (47).الشكل 35.

ونميز ثلاثة أنواع هي:



R1 = CH3; H
R2 = CH3, CH3CH2
R3 = COOH (Eudragit® L and S)
R3 = COOCH2CH2N (CH3)3Cl- (Eudragit® RL and RS)

الشكل 35: صيغة الإيدراجيت بمختلف أشكاله.

a. البلمرات المتشردة ايجابياً:

نجد في هذه المجموعة الإيدراجيت E فهو ذواب في الأوساط المعتدلة وهو مشتق بولي ميتا أكريلي مؤستر ثنائي الكيل حمض أميني يوجد بالتجارة على شكل Eudragite E100 و Eudragite E12.5.

b. البلمرات المتشردة سلباً:

نجد في هذه المجموعة الإيدراجيت Eudragit S و Eudragit L وهي بلمرات بالمشاركة لحمض الميتا كريلي والمتيل أكريلات الكيل تحتوي على وظائف كربوكسيلية حرة بنسب مختلفة متعاقبة مع وظائف استرية تستعمل على شكل محاليل غولية أو خلونية وتحتاج لإضافة الملدنات مثل استر فتالي.

c. البلمرات المعتدلة:

نجد في هذه المجموعة الإيدراجيت RS، RL غير المتشردة. وهي تستخدم في الأشكال الدوائية الفموية ذات التحرر المديد والتي لا تتأثر بقيمة pH الوسط وهي غير ذوابة في الماء وتتكون من استرات حمض الميتاكريليك المعتدلة مع جزء صغير من كلوريد التري ايثيل أمونيو ايثيل ميتاكريلات.

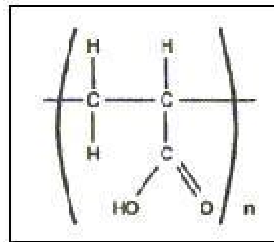
وبشكل عام فإن الإيدراجيت بنوعيه أكثر انحلالاً في الأغوال والخلونات والمذيبات الكلورية منه في الماء. وإن انحلالية الايداجيت RL في الماء أكبر نسبياً من انحلالية الإيدراجيت RS (47).

يحتوي الإيدراجيت RL 10% من مجموعات الأمونيوم الرباعية في بنيته بشكل أملاح مما يزيد من نفوذيته للماء. بينما يحوي الإيدراجيت RS 5% من مجموعات الأمونيوم الرباعية مما يجعله قليل النفوذية للماء.

– ينتبج الإيدراجيت في الوسط المائي وتعتمد كمية الماء الممتصة على pH المحلول وعلى نوع الإيدراجيت حيث RL يمتص أكثر من النوع RS لاحتوائه على تراكيز أعلى من المجموعات الرباعية المحبة للماء.

- الثبات: شكله الجاف ثابت في درجة حرارة الغرفة.

* **الكاربوبول:**



بلمر ينتج عن تشابك حمض الأكريليك مع بولي ألكينيل الكحول أو دي فينيل غليكول (48).

إن هذه البلمرات غير منحلة بالماء بل تنتبج بالماء أكثر من 1000 مرة من حجمها الطبيعي مشكلة هلامة لذلك فهي منحلة بالماء وتتوزع داخل القالب بشكل متجانس وتضبط انتشار الدواء من خلال طبقة الهلامة التي تتشكل من تماس البلمر مع الوسط المائي.

لها خصائص كبيرة في الأدوية مضبوطة التحرر بتراكيز منخفضة وبتراكيز 5−30% في الأدوية مديدة التأثير. ينتج في العصارة المعدية والمعوية ويعطي أوقات مختلفة من الانحلال لذلك يستعمل في الأقراص من أجل ضبط تحرر الدواء (49).

يستعمل كعامل لاصق حيوي في المركبات التالية: المراهم الموضعية العينية، الأنف، مهبلي، معوي، شرجي (50)، ويتم ذلك بسحب الماء من جدار الخلية المخاطية وتشكيل معقدات تلتصق بالجدار الخلوي (50).

أما بتراكيز منخفضة فتستعمل كرافع لزوجة في المحاليل والكريمات والغسولات والهلامات والمعلقات لأنها تنتبج مشكلة حثيرات (51).

E. الراتنجات والصموغ الطبيعية:

هذه المواد لا تكون بلمرات بكل معنى الكلمة ولكن لها القدرة على تشكيل فلم متجانس بواسطة ارتباط معقد جداً بين الذرات فتشكل بذلك شبكة مسطحة تقريباً.

نذكر كمثال على هذه المجموعة الصمغ العربي وصمغ اللاك الشكل 36 وصمغ السندرا والزيئين وأغلب هذه المواد تحتاج إلى ملدن (26).

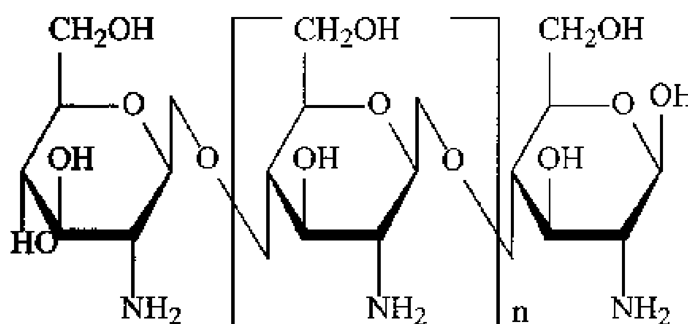


الشكل 36: الصمغ العربي و صمغ اللك

F. البولي سكاريد:

هي بلمرات كربوهيدراتية ترتبط مع بعضها البعض بروابط غليكوزيدية، وهي خطية ويمكن أن تكون ذات تفرعات جانبية، وهي غير بلورية أو غير منحلة في الماء (52) (53). مثال: النشاء، الغليكوجين، الشيتوزان.

*** الشيتوزان:**



وهو بلمر نصف صنعي يتشكل بأستلة جزيء الشيتين chitine يتميز بخصائص أفضل من العديد من البلمرات الصنعية الغالية (54)(55) والميزة الرئيسية هي أنه منحل في المحاليل الحمضية ويعزى ذلك إلى المجموعات الأمينية (NH2) (56) وبعض الخصائص المفضلة للشيتوزان تتضمن:

1- جيد الثبات لذلك يستخدم في الكثير من التطبيقات الطبية (57).

2- يتدرك حيوياً باستخدام الإنزيمات وخصوصاً إنزيم Lysozyme (58).

3- عامل لاصق حيوياً بسبب الشحنات الموجبة (59).

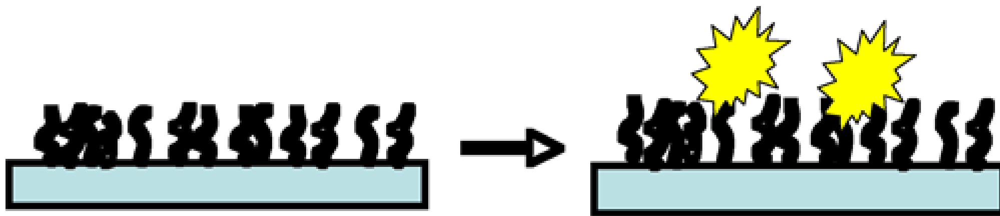
إن التأثير الفعال للشيتوزان كمتمم غذائي هو في خفض تركيز الكوليستيرول في الدم ويعزى ذلك إلى قدرته على ربط المواد الدسمة في المعدة قبل أن تمتص إلى الجهاز الهضمي عبر جهاز الدوران وتطرح عن طريق البراز(60).

يستعمل في الأشكال الجرعية المأخوذة عن طريق الفم لإعطاء تحرر مديد للدواء وقد وجد حديثاً أن الشيتوزان يتدرك بواسطة Microflora الموجودة في الأمعاء لذلك يستخدم في الأدوية الموجهة للقولون (61).

مثال: تلبيس الأقراص الحاوية على ميسالازين بالشيتوزان لتعطي تأثيرها على الأمعاء. حيث يتدرك بواسطة الجراثيم الموجودة في الأمعاء ثم يتحرر الدواء (61).

9-2-4- استخدامات أخرى للبلمرات:

- ❖ عوامل رابطة في الأقراص وعوامل رافعة للزوجة وضبط التدفق في السوائل والمعلقات والمستحلبات كما في أفلام التلبيس لإخفاء طعم الأدوية أو لتحسين ثباتية الدواء (62).
- ❖ مضادة للجراثيم بالتماس مع السطح (الفعالة على السطح):



- ❖ تتوضع الجراثيم الضارة والممرضة على السطوح المختلفة فعند التماس المباشر بين الإنسان وهذه السطوح يحدث المرض (63) لذلك يجب القضاء على الجراثيم بعملية التعقيم.

هناك بعض البلمرات التي لها آلية مضادة للجراثيم عن طريق التماس المباشر مع سطح الجرثومة ومثال على ذلك: شاردة الأمونيوم الرباعية الموجبة لها تأثير قاتل للجراثيم والأبواغ وذلك بتحطيم الجدار الخلوي للجرثومة (64) مثال: كلوريد الأمونيوم.

هناك أيضاً مونوميرات مثل:

2-Dimethylaminoethylmethacrylate (DMAEMA)

- ✓ دي ميثيل أمينو ايثيل ميتأكريلات
- ✓ 4- فينيل بيريدين (4-vp) 4-vinylpyridine

وينتج التأثير من تفاعل مجموعات الهيدروكسيل مع 2- برومو ايزوبوتيريل برومايد تستخدم في تعقيم المستشفيات والمنازل

ثالثاً: العوامل المؤثرة في سرعة إطلاق الدواء من الأشكال الصيدلانية مطولة التأثير

1- الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة:

تساهم الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية في إطلاقه من الشكل الصيدلاني (65) ومن أهمها: الانحلالية المائية، وحجم الأجزاء والحالة البلورية، وتعدد الشكل البلوري، ووجود عوامل فعالة سطحياً وغيرها من العوامل (أحماض – أسس – دارئات..)

ومن الخواص الفيزيائية الأخرى: الكثافة، اللزوجة، درجة التبلل.

2- حجم الأجزاء:

كلما كان قطر الأجزاء أصغر كلما كانت سرعة الإطلاق أكبر، وهذا يمكن ألا يحقق بطرق الطحن العادية مما دعى لإيجاد طرق أخرى للحصول على انحلالية أفضل وذلك من خلال بعثرة الدواء في سواغ منحل مثل محلول عديد فينيل بيروليدون PVP (66).

3- الحالة البلورية:

إن للحالة البلورية crystallinity والحالة اللابلورية amorphicity والبنية متعددة الشكل البلوري polymorphic دوراً في هذا الفعل فمثلاً لوحظ أن سرعة إطلاق الشكل اللابلوري وانحلاليته أكبر بكثير من الشكل البلوري لأن الطاقة اللازمة لجزيء الدواء للتحرر من البلورة هي أكبر من تلك اللازمة لتحرر الدواء من مسحوق لا بلوري لذلك يكون الشكل اللابلوري أكثر ذوبانية من الشكل البلوري.

4- عوامل الصياغة:

لقد تم دراسة تأثيرات مختلف عوامل التصنيع والصياغة في سرعة إطلاق المكونات الفعالة للأدوية في توافرها الحيوي، فالممددات والعوامل الرابطة والمفككة والمزلقات لها تأثير فعال في سرعة إطلاق الدواء كما أن لها دوراً في عملية التوافر الحيوي والاستجابة السريرية بالإضافة لما ذكر لا بد من الإشارة إلى أخذ بعض الأمور بعين الاعتبار فالحالة المرضية للأمعاء تغير من هذا التوافر فأمعاء المرضى السكرين معرضة دوماً لنمو الجراثيم، وكذلك الأمر بالنسبة للأمعاء المصابة بالإسهال والأمعاء المتهيجة، والمتخرشة.

رابعاً: أنظمة التحرر الدوائي

1- الحبيبات أو الكرات الصغرية (المكروية) الملبسة Coated granules or microspheres

في هذه الأشكال يوزع الدواء على حبيبات أو حثيرات granules باستخدام طرق التلبيس التقليدية، أو التلبيس تحت السرير الهوائي، حيث يتوضع محلول المادة الدوائية على كرات صغيرة خاملة، سكرية، مصنوعة من السكر والنشاء تدعى Non Pareil Seeds.

(67) Non Pareil Seeds

* **الوصف:** وهي عبارة عن كريات سكرية ذات قطر موحد تحضر من النشاء والسكر بنسبة 70% سكروز + 30% نشاء وحجمها يتراوح من 700-1700 مكرومتر، ذات لون ابيض وطعم حلو وعديمة الرائحة وثابتة في الشروط البيئية.

* **المواصفات:**

المظهر: كريات بيضاء اللون ملساء.

محتوى الرطوبة: ليس أكثر من 8%

الهشاشية: ليس أكثر من 0.5%.

الفحص الجرثومي: خالية من الايشرشياكولي، الارجينوزا والمكررات العنقودية الذهبية والسلمونيلا.

درجة الباهاء pH: بين 5– 7.

المعادن الثقيلة: 10 PPM.

*** التطبيقات الصيدلانية:**

إن الكريات السكرية Non Pareil Seeds هي أشكال مناسبة لصياغة الكبسلة وخصوصاً لتحضيرات الإطلاق المتعددة الجزيئية الثابتة فهي تستخدم كـــــ:

a) **بذور مبدئية Starter Seeds:** لتشريب الدواء أو جعله طبقة رقيقة ثم لاحقاً يتم تلبيسها أو لا يتم تلبيسها بمادة مطيلة للتأثير.

b) حشوة: لضبط وزن الكبسولة في الأدوية ذات التحرر المتعددة الجزيئية.

إذن التطبيقات الأساسية للكريات السكرية هي استخدامها كبذور أولية لتحميل المادة الدوائية عليها للحصول على كريات ذات تحرر مديد أو ملبسة معوياً وهذا ما سنطبقه في القسم العملي ويتم تحميل المادة الدوائية على الكريات السكرية بإحدى الآليتين:

1. **تشكيل طبقة على السطح:** يتم تصفيف المادة الدوائية على سطح الكريات السكرية مع أو بدون مساعدة العامل الرابط بإحدى الطرق الثلاثة:

a. تصفيف محلول المادة الدوائية.

b. تصفيف معلق المادة الدوائية.

c. تصفيف مسحوق المادة الدوائية.

2. التشرُّب: إن الكريات السكرية مسامية أي إن المادة الدوائية تشَّرب من محلولها إلى داخل هذه المسام.

تستخدم هذه الطريقة في حال:

- الجرعة المنخفضة.
- الأدوية ذات الثباتية الفيزيوكيميائية الضعيفة مثل الفيتامينات.

- **الهدف من هذه التطبيقات هو:**

1– التلبيس بالملون: لتحسين المظهر وتسهيل ذاتية المنتج.

2– التلبيس بالفيلم: لتحسين ثباتية الدواء.

3– التلبيس المعوي.

4– التلبيس بالبلمرات ذات التحرر المديد أو الشموع.

- **تصنيف الكريات السكرية:**

a) Non Pareil CP: وهي الكريات السكرية العادية وهي مناسبة للتلبيس بطريقة Coating Pan.

Non Preil FBP (b: وهي تملك قوة ميكانيكية عالية وهشاشية ضعيفة وهي مناسبة للتصنيع في عملية التدفق السريري لتمنع تشكيل الغبار (حيث إن الأجزاء الداخلية والأجزاء ذات معدل الاحتكاك العالي جداً).

Customised Non Pareil SeedS (C: إن من المشاكل التي تصادف المزج وتعبئة الكبسولات هي عملية الفصل وهي تنتج عادة من اختلاف كثافة الكريات أو الشكل الخارجي لسطح الكريات أو الشحنات الإلكترونية المختلفة لتلك الكريات السكرية لذلك صنعت الكريات السكرية هذه لتملك الكثافة المرغوبة في التصنيع.

- **التخزين:** تحفظ في أوعية محكمة الإغلاق في مكان جاف لمنع التعرض للرطوبة والتلوث.
- **الثباتية:** إن الكريات السكرية ثابتة في شروط التخزين متجنبة الحرارة العالية وأشعة الشمس.
- **التنافرات:** لا يوجد.
- **الأمان:** تدخل الكريات السكرية في تركيب المواد الأولية للأطعمة مثل النشاء والسكروز وهي آمنة للاستهلاك البشري وتستخدم بشكل واسع في الأشكال الصيدلانية الفموية.
- **السمية:** لا يوجد سمية على الجلد أو العين أو البلع.
- **طرق التحضير:**

تعتمد طرق التحضير في هذه الدراسة على طريقة الـــ **pan coating**: وهي طريقة لتحضير الكريات الملبسة وتتم باستخدام نواة تلبس بالمادة الدوائية ثم تتم عملية تلبيس ثانية باستخدام بلمرات لإعطاء تحرر مديد ومنها المشتقات السلولوزية ومشتقات الإيدراجيت وتسمى هذه الطريقة طريقة Bodea *et al* US. Pat. (68) يزداد استعمال هذه التقنية الحديثة انتشاراً في حقل الصناعة الدوائية وذلك بسب مطابقتها لمتطلبات الـــ GMP والمزايا التي تقدمها:

a- استعمال أداة وحيدة للقيام بعدد من عمليات التحضير الصيدلاني المتعاقبة (مزج – تحثير- تلبيس- تجفيف).

b- الحصول على مواد متجانسة المواصفات.

c- حيز التحضير مغلق بشكل كامل وهذا ما يحذف المخاطرة بالتلوث المتصالب contamination crossed بين المواد الفعالة المختلفة المنتجة في القسم ومنسجم مع متطلبات ممارسة التصنيع الجيد GMP.

تنفذ العملية بوضع المساحيق (المكونات الفعالة-الممددات-المفتتات والعامل الرابط) بجهاز التحضير وتشغيل الجهاز يؤدي إلى الحصول على مزيج متجانس ثم نسلط على المسحوق الممزوج وهو بحالة معلق في الهواء تياراً من رذاذ المحلول الرابط أو من سائل مناسب للربط (ماء، كحول، إيزوبروبانول ....) مما يؤدي إلى توليد كتل صغيرة من المسحوق بسبب ارتطام أجزاء المسحوق المبللة مع بعضها بعضاً، وبتوقيف ارذاذ المحلول عن الكتلة الرطبة والاكتفاء بتسليط الهواء الساخن على الحثيرات المتشكلة يتبخر المذيب وتجف الحثيرات وتتصلب (69).

إن التنوع في ثخانات التلبيس، وأنماط مادة التلبيس المستخدمة يؤثر في المعدل الذي تكون فيه سوائل الجسم قادرة على اختراق التلبيس وإذابة الدواء.

كلما ازدادت ثخانة التلبيس ازدادت المقاومة للنفوذ وتأجل إطلاق وذوبانية الدواء.

2- أنظمة الإطلاق المعدل:

يبين دستور الأدوية الأمريكي USP 2002 الأشكال التي توفر إطلاقاً دوائياً مديداً extended أو مستديماً sustained (65) وقد ظهرت مصطلحات عديدة مثل:

الإطلاق المستديم sustained - Release (SR)

والإطلاق المضبط controlled - Release (CR)

والإطلاق المديد extended - Release (ER)

والإطلاق المؤقت timed - Release (TR)

والتأثير الطويل long - action (LA)

وتستخدم هذه المصطلحات لوصف الأشكال الصيدلانية الجرعية ذات الإعطاء الفموي:

a- الإطلاق المديد extended - Release:

تعرف إدارة الدواء والغذاء الأمريكية الـــ FDA الشكل الصيدلاني الجرعي ذو الإطلاق المديد بأنه الشكل الذي يسمح بخفض تكرارية إعطاء الجرعات نسبة للشكل الصيدلاني الجرعي التقليدي (70).

b- الإطلاق المستديم sustained - Release:

هو الحفاظ على تركيز الدواء في الدم ضمن الحدود العلاجية ولفترة طويلة من الزمن، وتكون مثالية عند الوصول إلى إطلاق الدواء من الدرجة صفر (70).

بشكل عام إن نظام الإطلاق المستديم لا يصل إلى هذه الدرجة لكنه يحاول الوصول إلى إطلاق شبيه بالدرجة صفر بأن يطلق الدواء من الدرجة الأولى البطيئة.

c- الإطلاق الآجل delayed - Release:

يصمم هذا الشكل لإطلاق الدواء من الشكل الصيدلاني الجرعي في الوقت الذي لا يحدث مباشرة بعد الإعطاء يمكن أن يتركز التأجيل على الزمن أو على تأثير الشروط البيئية مثل ph المعدي المعوي.

3- التأثير المتكرر Repeat Action:

تتضمن هذه الأشكال الصيدلانية عادة جرعتين مفردتين من الدواء، واحدة للإطلاق الفوري، والثانية للإطلاق الآجل.

4- الإطلاق المستهدف targeted - Release:

يصف الإطلاق المستهدف إطلاق الدواء الموجه نحو توجيه أو تركيز الدواء إلى منطقة من الجسم، أو نسيج، أو للتأثير الدوائي.

5- النظام متعدد الأقراص multi – tablets system:

يمكن تحضير أقراص كروية صغيرة بأبعاد (3 – 4 مم) للحصول على خصائص إطلاق دوائي متنوعة. ويمكن تعبئتها في كبسولات جيلاتينية بعضها غير ملبس وذلك للإطلاق المباشر وبعضها ملبس وذلك للإطلاق الدوائي المديد.

6- الدواء مكروي التمحفظ microencapsulated drug:

إن التمحفظ الصغري المكروي هي العملية التي يتم فيها حفظ المواد الصلبة أو السائلة في جسيمات ذات أحجام مجهرية من خلال تشكل أفلام رقيقة من المادة الجدارية حول المادة المحفوظة.

خامساً: أنظمة التحرر الدوائي المستخدمة عن طريق الفم:

تشمل هذه الأنظمة:

أ- طلائع الأدوية prodrug

ب- أنظمة الإطلاق المعدل الفموية

أ- طلائع الأدوية Prodrag

تعرف طلائع الأدوية بأنها المركبات التي تتطلب استحالة بيولوجية استقلابية metabolic biotransformation بعد إعطائها لتنتج مركبات فعالة فارماكولوجياً مرغوباً بها.

يحدث تحويل الدواء الطليعي غير الفعال إلى المركب الفعال عبر الانقسام الكيميائي البيولوجي الإنزيمي بالدرجة الأولى، فمن الممكن أن تحدث الاستحالة البيولوجية في أي مكان بمحاذاة مسار انتقال الدواء أي في أي منطقة توجد فيها الإنزيمات اللازمة بكمية كافية.

تفضل الأدوية الطليعية إما لزيادة ذوبانية solubility المادة الفعالة أو لتحسين امتصاصها absorption أو لزيادة ثباتها البيولوجي stability bio أو لزيادة الفعالية العلاجية.

ب- أنظمة الإطلاق المعدل الفموية:

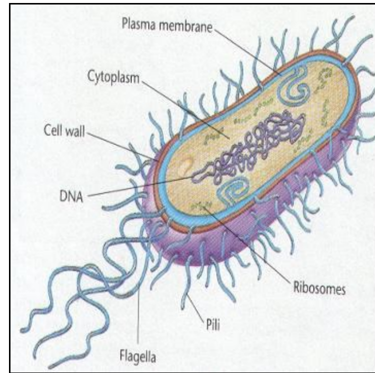
توفر المنتجات ذات الإطلاق المعدل إما إطلاقاً آجلاً delayed أو إطلاقاً مديداً extended للدواء إن المنتجات ذات الإطلاق الآجل هي عادةً أقراص tablets ملبسة معوياً أو كبسولات مصممة للمرور عبر المعدة دون أي تبدل لتطلق لاحقاً محتواها الدوائي ضمن السبيل المعوي يستخدم التلبيس المعوي enteric coating أما لحماية المادة المتخربة معدياً من السوائل المعدية أو لحماية المعدة من الأدوية المهيجة للمعدة.

تصمم المنتجات ذات الإطلاق المديد extended release لإطلاق محتواها الدوائي بطريقة مضبوطة controlled-manner وبمعدل محدد مسبقاً والمحافظة على المستويات الدموية العلاجية المثلى للدواء.

سادساً: نبذة عن الجراثيم بشكل عام والجراثيم المتعلقة في دراستنا بشكل خاص

إن الهدف الرئيسي من البحث هو آلية عمل البلمرات في ضبط تحرر مضاد حيوي وقد اخترنا السيفاكلور من كريات صغيرة ودراسة تأثيرها على بعض أنواع الجراثيم لذلك لا بد من أخذ فكرة عن الجراثيم وأنواعها والأوساط الزرعية لها وكيفية معالجتها.

تعريف الجراثيم: هي كائنات حية يمكن أن تعيش في التربة والمياه والفجوات الطبيعية للإنسان والحيوان (71) الشكل 37 .



الشكل 37: بنية الجرثوم.

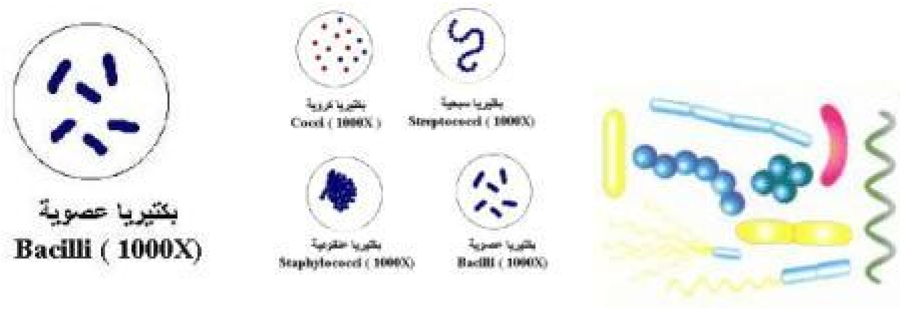
وتتصف **بما يلي:**

a) وحيدة الخلية
b) تتحرك بواسطة سياط أو تكون عديمة الحركة
c) تحتوي على صبغي وحيد غير محاط بغلاف نووي
d) تتكاثر بالانشطار أو التبرعم
e) تعيش إما بوجود أكسجين فتسمى بالجراثيم الهوائية أو لا تستطيع العيش بوجود أكسجين فتسمى بالجراثيم اللاهوائية ومنها يستطيع العيش بوجود الأكسجين أو عدمه وتسمى المخيرة.

- **أبعادها:** تتراوح بين 0.5 –1 مكرومتر.
- **أشكالها:** للجراثيم ثلاثة أشكال رئيسية هي:

* المكورات Cocci وهي ذات شكل مدور
* العصيات Bacille وهي ذات شكل متطاول
* الملتويات Spirochetes وهي ذات شكل ملتو لولبي.

ويبين الشكل 38 تلك الأشكال.



الشكل 38: يبين الأشكال المختلفة للجراثيم.

- تكاثر الجراثيم:

تتكاثر بالانقسام المباشر في وسط مناسب تتأمن فيه جميع الشروط (فيزيائية غذائية، كيماوية). يلاحظ أحياناً بعد الانقسام الخلوي أن الخليتين البنتين تنفصلان وتصبح كل خلية منفردة وأحياناً لا تنفصل الخلايا المنقسمة عن بعضها وتبقى ملتصقة إما بشكل مزدوج مثل المكورات الرئوية أو بشكل عقد مثل المكورات العقدية أو بشكل عنقود مثل المكورات العنقودية.

2- **نمو الجراثيم:** هو ازدياد عدد الجراثيم الناتج عن التكاثر الإجمالي لجماعة جرثومية متجانسة ويعتمد نمو الجراثيم على توافر الشروط التالية:

- الحرارة
- الزمن
- درجة الـ pH
- درجة الأكسدة والإرجاع rH
- طبيعة المستنبت
- طبيعة الجراثيم المدروسة ونوعيتها

*** الأوساط الجرثومية الزرعية:**

1- لوفن شتاين جونسون

التركيب: خلاصة البيض – خلاصة البطاطا– فسفات وحيدة البوتاسيوم– غليسيرول خضرة المالاشيت (تتحول إلى أصفر).

الاستعمال: عزل عصيات السل.

Simmons citrate Agar -2

التركيب: آغار – NaCl – ستيرات الصوديوم – سلفات المغنزيوم – فسفات الأمونيوم – HK_2PO_4 الاستعمال: عزل E.coli الهوائية والكلبسيلا والسالمونيلا تنمو عليه الجراثيم القادرة على استعمال الستيرات كمصدر وحيد للكربون.

Brain Heart Infusion -3

التركيب: خلاصة الدماغ والقلب خاصة لزرع الدم.

التركيب: دماغ المواشي- قلب البقر- هضمون- ديكستروز جرثومي- NaCl دي فسفات الصوديوم.

الاستعمال: مستنبت لزرع الدم.

4- ماكونكي

التركيب: أملاح صفراوية- بيوجيليتون- بيوبولتيون- لاكتوز- NaCl - جيلوز

الاستعمال: لعزل العصيات سلبية الغرام (البكتريا الممرضة والعصيات الرقيقة)

5- Chapman مانيتول- مالت آغار

التركيب: خلاصة لحم البقر- NaCl - بيوبوليتون- دي منتول- آغار- أحمر الفينول

الاستعمال: العنقوديات الذهبية Staphylococcus

6- (EMB) Eosin Methylene Blue

التركيب: بيوجيليتون- لاكتوز- سكاروز- فسفات ثنائية K - آغار- ايوزين- أرزق الميثيلين

الاستعمال: لعزل العصيات سلبية الغرام- عزل وتشخيص البكتريا المعوية.

7- Sabou Round Dextrzose Dehydrate agar

التركيب: بيوبيتون - دكستروز - آغار

الاستعمال: زرع الخمائر والعفنات والفطور

8- Thio Glucollate

التركيب: NaCl - ثنائي بوتاسيوم الفسفات - بيتون- باكتوديكسروز- صوديوم- تيوغليكولات- آغار- زرقة الميلينين- وسط تكثير

9- ثلاثي السكر بالآغار Triple Sugar Iron Agar

التركيب: خلاصة لحم البقر- خلاصة الخميرة - هضمون- ديكستروز- لاكتوز- تيو سلفات Na- آغار- أحمر الفينول

الاستعمال: لعزل العصيات سلبية الغرام اعتماداً على اختمار اللاكتوز والسكاروز وإنتاج H2S

10- كليفلر Iron Agar

التركيب: بيويوليتون- لاكتوز- غليكوز- NaCl - أمونيات سيترات الحديد تيو سلفات Na - آغار- أحمر الفينول

الاستعمال: كشف الجراثيم المعوية والعصيات سلبية الغرام

11- Bactro Agar

آغار منقى يستخدم للأحياء الدقيقة بأوساط الزرع، هو يستخدم بالمستنبتات الصلبة

12- SS agar

التركيب: خلاصة لحم البقر – هضمون– لاكتوز– الأخضر اللمـاع – صـوديوم سـلفات بيمونات الحديد – سيترات فريك – آغار

الاستعمال: عزل السالمونيلا والشيغلا

13- Muellerhinton

التركيب:خلاصة لحم البقر– بروتين– الكازائين– نشاء– آغار

الاستعمال: حساس للصادات: فحص التحسس الحيوي متحكم بـ Ca، Mg والسلفاميدات

14- Brillant Green Bile

التركيب:بيوجيليتون– خلاصة لحم البقر– آغار

الاستعمال: مستنبت للجراثيم المعوية

15- Selenito Broth

التركيب: باكتوكمريبتون– باكتولاكتون– صوديوم سيلينت– صوديوم فسفات

الاستعمال: عزل السالمونيلا بحال الإنتان وعزل المكورات العنقودية

16- Nutrien Agar

التركيب:بيوجيليتون– خلاصة لحم البقر– آغار

الاستعمال: زرع وتكثير الجراثيم

17- Selenitef

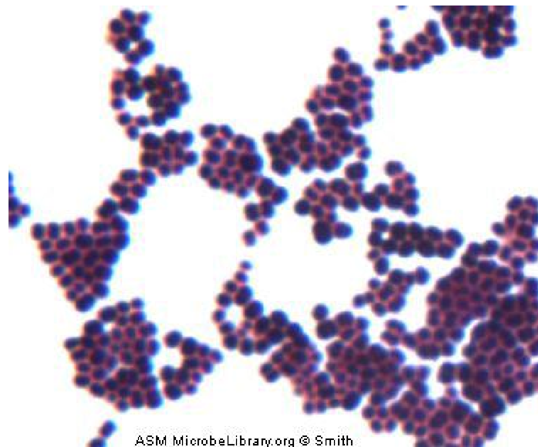
التركيب: لاكتوز – بيوبوليتون– فسفات Na – حمض سيلينت Na

الاستعمال: تغذية وسط السالمونيلا.

وفي دراستنا هذه سنستخدم المكورات العنقودية.

3- المكورات العنقودية Staphylococcus

ويبين الشكل 39 شكل المكورات العنقودية بعد تلوينها بملون غرام.



الشكل 39: يبين شكل المكورات العنقودية.

3-1- تصنيفها: تصنف هذه الجراثيم في فصيلة المكيرات Micrococcacea وتضم جنسين:

3-1- جنس العنقوديات Staphylococcus ويضم أنواعاً أهمها:

a) **المكورات العنقودية الذهبية** Staphylococcus-aureus وهي مسؤولة عن الأخماج التي تصيب الإنسان

b) **المكورات العنقودية الجلدية** Staphylococcus-epidermidis

c) **المكورات العنقودية الرمية** Staphylococcus-sparophyticus

ويمكن التفريق بينها اعتماداً على خصائصها الاستقلابية

3-2- **جنس المكورات** Micrococcus ويضم أنواعاً غير ممرضة.

في دراستنا استخدنا المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus-aureus

3-2- انتشارها: تنتشر في الطبيعة (الهواء، الماء، التربة) وغالباً ما تعيش على الجلد والمخاطيات وفي الفجوات الطبيعية للإنسان والحيوان.

3-3- خصائصها الجرثومية:

1- شكلها: مكورات مستديرة أبعادها 0.8-1 مكم، غير مبذرة، غير متحركة، تجتمع بشكل عناقيد في العينات المرضية وفي المزارع الجرثومية وهي إيجابية الغرام.

2- زرعها: تعد هذه المكورات جراثيم هوائية لا هوائية مخيرة تنمو بسهولة على المستنبتات الزراعية العادية وبدرجات حرارة (°10-°45 م)، ففي المرق المغذي تنمو خلال 5-6 ساعات وتتكاثر بشدة خلال 24 ساعة وتعكر المرق بشكل متجانس.

أما على الغراء فتنمو خلال 24 ساعة وتكون مستديرة ومحدبة لماعة وعاتمة بقطر 1-2ملم وتظهر في بادئ الأمر بلون أبيض ولكن لا تلبث أن تتلون بلون ذهبي.

3- الصفات الكيميائية الحيوية:المكورات العنقودية تميع الهلام وتخثر الحليب، ولا تصطنع الأندول ولا تطلق غاز كبريت الهيدروجين sh2 وترجع النترات إلى نتريت، تخمر السكاكر وبخاصة الغلاكتوز، الغلوكوز اللاكتوز، المنيتول بدون أن تطلق غازً.

4- المواد التي تفرزها العنقوديات:

*** الذيفانات:**

أ- حالات الدم hemolysines ويوجد منها ثلاث:

- الحالة ألفا alpha-hemolysine وهي تؤثر في الكريات الحمراء للأرانب بدرجة 36م وتحلها
- الحالة بيتا beta-hemolysine: وتفرزها المكورات العنقودية التي تصيب الحيوانات ونادراً ما تفرزها التي تصيب الإنسان
- الحالة دلتا delta-hemolysine: تفرزها المكورات العنقودية غير الممرضة.

ب- قاتلة للكريات البيضاء leucocidine: وهي تؤثر في الكريات البيضاء للإنسان والأرنب.

ج- **ذيفان حال لبشرة الجلد toxine epidermolytipue**: يؤثر في بشرة الجلد ويحلها ويخربها محدثا آفات جلدية فقاعية منتشرة.

د- **ذيفان معوي enterotoxine**: تفرز بعض المكورات المعزولة من البراز ويسبب عند الانسان انسماماً غذائياً بشكل التهاب معدة أو أمعاء حاد.

* **الإنزيمات Enzymes**

أ- **المخثراز coagulase**: يؤدي إلى حصول خثرات داخل الأوردة تكون السبب الأساسي في انتان الدم.

ب- **حالة الليفين fibrinolysine**: تفكك الخثرات المتكونة داخل الأوردة نتيجة لفعل إنزيم المخثراز وتكون صمامات متعددة تؤدي إلى مضاعفات جرثومية تالية .

جـ- **الهيالورنيداز hyaluronidase**: يفكك حمض الهيالورونيك المكون الأساسي للأنسجة الضامة.

د- **الليباز lipase أو الاستراز esterase**: قادرة على تفكيك الشحوم الجلدية.

هـ- **دناز dnase**: تميه الـ DNA وتؤدي إلى آفات في الأنسجة المختلفة.

و- **البنسليناز penicillinase (β-lactamas)**: تفكك البنسلين أو المضادات الحيوية من زمرة البيتالاكتام ويجعل من هذه الجراثيم مقاومة لهذه الصادات.

ز- **الكاتالاز catalase**: جميع العنقوديات تصطنع هذا الإنزيم مما يميزها عن بقية المكورات.

- **أمراض العنقوديات**

تتواجد العنقوديات عند 30-50% من الأشخاص في الأنف والبلعوم وعلى الأيدي وفي الأمعاء ولذلك تتم العدوى مباشرة أو غير مباشرة بواسطة الهواء والغبار والألبسة والأغذية ومن الأمراض الشائعة: الأخماج الجلدية والمخاطية، أخماج الأنف والأذن والحنجرة، انتان الدم، انسمامات غذائية، التهاب الأمعاء والقولون الحاد.

3-4- التشخيص المخبري للمكورات العنقودية الممرضة:

إن الغاية من التشخيص هي أولاً معرفة وجود العنقوديات وثانياً التأكد ما إذا كانت من النوع الممرض ومسؤولة فعلاً عن الخمج ويتم كما يلي:

1- أخذ العينات المرضية: يؤخذ القيح، القشع، السوائل المصلية، الدم،السائل الدماغي الشوكي.

2- الفحص المباشر: يتم بتلوين العينات المرضية بملون غرام فتعرف من شكلها العنقودي.

3- زرع العينات المرضية: تزرع على الغراء العادي، أو على الغراء بالدم أو على مستنبت شابمان الذي يحتوي على نسبة عالية من Nacl(75 غ/ لتر) وعلى سكر المنيتول ومشعر لوني من حمرة الفينول.

- **المعالجة:**

تعتمد المعالجة على الصادات ونذكر أهمها:

* صادات البيتالاكتامين: وبخاصة البنسلينات التي لا تتأثر بإنزيمات البنسليناز مثل الأوكساسلين، الميتيسلين والسيفالوسبورينات.

* صادات الأمونيوغليكوزيد: الكناميسين، الجنتاميسين، التوبراميسين.

* صادات الماكروليد: الإريتروميسين، اللنكوميسين، الكليندامیسین.

القسم العملي

* مقدمة **Introduction**

تعريف تشكيل الكريات Pelletization: هي مصطلح يستخدم لتعريف تكتل المادة الدوائية في كل من المسحوق أو الحثيرات، الذي يؤدي بالنتيجة إلى أشكال نصف كروية أو كروية، تملك خصائص تدفق جيدة، تتراوح أقطار الكريات النهائية بين 0.5–1.5 ملم معتمدة على تقنيات التحضير (72).
فوائدها: الإقلال في النظام الجرعي وتهيج الجهاز الهضمي، وضبط تحرر الدواء وزيادة امتصاص المواد الفعالة. أيضاً واحدة من أهم خصائص صياغة الكرية كونها مرشحات جيدة في أنظمة تحرر الدواء ويعزى ذلك لصغر الجرعة (73، 74). كما أنها مناسبة للتلبيس بالفلم بسبب انخفاض حجم ومساحة السطح. وهي أيضاً مقاومة للعوامل الخارجية مثل الرطوبة، الهواء، الضوء. (75، 76).

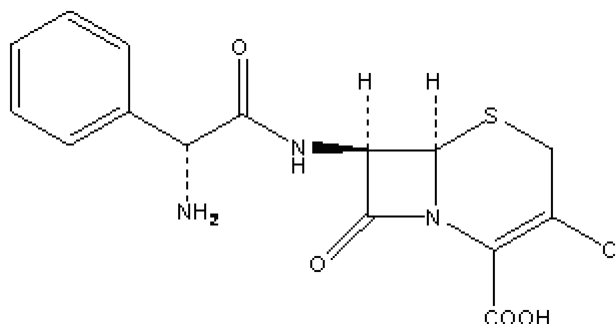
* **المواد وطرق التحضير Materials and Methods**

1– المواد Materials

2–1– السيفاكلور: من شركة Polydrug Laboratories (India).

- **الصيغة الكيميائية:** $C_{15}H_{14}CLN_3O_4S.H_20$، وزنه الجزيئي 385.82.

الوصف: مسحوق أبيض متبلور قليل الانحلال في الماء ومنحل في الميثانول والكلوروفورم والبنزن يجب أن يحوي ما لا يقل عن 90% وليس أكثر من 110% من السيفاكلور محسوبة على الأساس الجاف (دستور الأدوية الأميركي USP 30. NF25, 2007)، يتم التحقق من ذاتيته باستخدام الأمواج تحت الحمراء.



- **الحموضة:** تتراوح قيمة باهاء pH محاليله ذات التركيز 25 ملغ/ مل بين 3 و 4.5.
- **الماء:** بين 3% و 6.5%
- **المعادن الثقيلة:** أقل من 30 ppm
- **الحفظ والتخزين:** تحفظ في أوعية محكمة ومحمية من الضوء.
- **المعايرة:** يعاير السيفاكلور وفق طريقة (دستور الأدوية الأميركي USP30.NF25 2007) باعتماد سلسلة عيارية من خلال الامتصاص الضوئي باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer من نوع HITACHI U-1800 بموجة طولها 264 نانومتر.

- **حركية الدواء pharmacokenitics:** يتم امتصاص السيفاكلور بشكل كامل بعد تناوله عن طريق الفم ويصل تركيزه 50-75% بعد الإعطاء بـــ 45 إلى 60 دقيقة ويتم إطراحه كما هو عن طريق البول خلال 8 ساعات.

  العمر النصفي للدواء من 0.6 إلى 0.9 ساعة.
- **التأثير على الجراثيم:** يؤثر السيفاكلور على الجراثيم عن طريق تثبيط تصنيع جدار الخلية الجرثومية وهو يؤثر على:

  a) الجراثيم إيجابية الغرام:
  - المكورات العنقودية Staphylococci
  - المكورات العقدية الرئوية Streptococcus pneumonia
  - المكورات العقدية القيحية Streptococcus pyogenes

  b) الجراثيم سلبية الغرام:
  - ايشرشيا كولي Escherichia coli
  - كليبسيلا Klebsiella
  - النيسيريات Neisseria gonorrhoeae
  - المتقلبات Proteus mirabilis
- **الإستطباب العلاجي therapeutic indication:** يستعمل السيفاكلور لعلاج التهاب القصبات وذات الرئة ولعلاج التهاب الجيوب والتهاب الإحليل الناتج عن المكورات البنية والتهاب اللأذن الوسطى والحنجرة والجلد والأنسجة الرخوة.
- **مضادات الإستطباب contraindication:** لا يستعمل السيفاكلور عند المرضى الذين يعانون من تحسس ضد السيفالوسبورينات.
- **التأثيرات الجانبية side effects**

  1- الحساسية المفرطة

  2- إسهال، حرارة، التهاب غشاء القولون، إقياء.

  3- زيادة عدد بعض خلايا الدم.

  4- التهاب الكبد: زيادة طفيفة في عدد إنزيمات الأمينوترانسفيراز.

  5- اضطراب في وظائف الكلى: ارتفاع طفيف للكرياتينين.
- **الاحتياطات precautions**

يستعمل السيفاكلور بحذر عند المرضى الذين لديهم اضطرابات في وظائف الكلى.

الحمل: لا يجوز استعمال الدواء عند الحوامل

الإرضاع: يجب استعمال الدواء بحذر في حالة الإرضاع

في حال تناول جرعة مفرطة يجب متابعة المريض سريرياً بحرص (تحاليل دم والكشف على وظائف الكلية والكبد).

- **الجرعة:** يستعمل السيفاكلور عن طريق الفم

  البالغين: 250 ملغ كل 8 ساعات

  الأطفال: 20 ملغ / كغ / يوم مقسمة إلى ثلاث مرات باليوم

- **الأشكال الصيدلانية:**

  1- كبسولة عيار 250 أو 500 ملغ

  2- شراب معلق 125 أو 250 ملغ في مل

  3- أقراص مديدة التأثير 375 ملغ

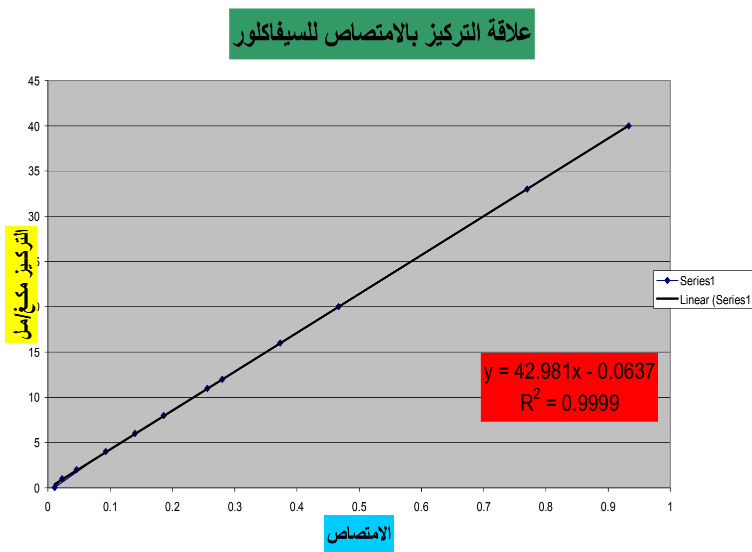
- **تحضير سلسلة عيارية من السيفاكلور**

تحضير المحلول الأم من السيفاكلور بتركيز 20 ملغ / 100 مل.

تحضير السلسلة العيارية: يؤخذ 1 مل من المحلول الأم ويمدد حتى 100 مل بحمض كلور الماء 0.1 N للحصول على تركيز 2 مكغ/ مل. ويوضح الجدول التالي النتائج:

الجدول 1: تحضير سلسلة عيارية من المحلول الأم للسيفاكلور بتركيز 200 مكغ/ مل.

التركيز (مكغ/مل)	الامتصاص
0.02	0.011
1	0.023
2	0.046
4	0.093
6	0.14
8	0.186
11	0.256
12	0.28
16	0.373
20	0.467
33	0.77
40	0.933



2- البلمرات المستخدمة في الدراسة:

2-1- السلولوز دي أسيتات: من شركة Rant Renidice Prt

وقد تم شرحها بالتفصيل في القسم النظري

2-2- الإيدراجيت RL, RS: Roehm Gmb H and Co. KG Germany

- الإيدراجيت بنوعيه أكثر انحلالاً في الأغوال والخلونات والمذيبات الكلورية منه في الماء. وإن انحلالية الايداجيت RL في الماء أكبر نسبياً من انحلالية الإيدراجيت RS، لأن الإيدراجيت RL يحتوي 10% من مجموعات الأمونيوم الرباعية في بنيته بشكل أملاح مما يزيد من نفوذيته للماء. يحوي الإيدراجيت RS 5% من مجموعات الأمونيوم الرباعية مما يجعله قليل النفوذية للماء.
- ينتبج الإيدراجيت في الوسط المائي وتعتمد كمية الماء الممتصة على pH المحلول وعلى نوع الإيدراجيت حيث RL يمتص أكثر من النوع RS لاحتوائه على تراكيز أعلى من المجموعات الرباعية المحبة للماء.
- الثبات: شكله الجاف ثابت في درجة حرارة الغرفة.

3- السواغات الأخرى

النشاء S.B Inpex، السكروز، كحول إيزوبروبيلي (IPA) Deepak Fertilizer، أستون، بولي فينيل بيريليدون BASF Corporation USA, PVP-K30، تالك LUZENAC- Italy، لاكتوز، تيتانيوم دي أوكسيد، دي بوتيل فتالات.

4- السوائل المستخدمة

حمض كلور الماء 0.1 N، مسحوق وسط موللر هينتون، مرق مغذي تيوغليكولات.

5- مواد أخرى

- أوراق ترشيح من شركة Zelpa، الأقراص العيارية من السيفاكلور بتركيز 30 مكغ Becton Dickinson،San Jose CA95131 USA.
- أطباق بتري بقطر 15 سم.

2- الأجهزة Equipments

1- جهاز التحثير والتلبيس بالسرير الهوائي MyCrolab: Fluidized –Bed Spray Dryer Granulator، اسم الشركة Oystar Huttlin Gmb H.

آلية عمل الجهاز:

- رذ سائل التلبيس أو التحثير من الأسفل من خلال مرذاذ سفلي.

- تحريك المسحوق المراد تحثيره أو الحثيرات المراد تلبيسها بشكل لولبي عن طريق تطبيق ضغط سلبي ضمن وعاء التلبيس ودخول هواء من الأسفل من خلال شقوق تميل بزاوية 45 درجة وذلك يؤدي إلى تجانس توزع السائل على المسحوق أو الحثيرات.
- دخول هواء ساخن من الأسفل يساهم في تجفيف السائل وتثبيت المواد على المسحوق المراد تحثيره أو الحثيرات المراد تلبيسها.

2- جهاز فحص الانحلالية Dissolution Test Pharma Test d.t.7.

3- مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer من نوع Hitachi U-1800.

4- ميزان حساس.

5- مجهر ضوئي.

6- صاد موصد.

7- حاضنة من شركة Memmert نوعها Edelstahl Rostfrei.

8- ممص آلي Micro pipette قياس 5 مكرولتر.

9- جهاز فحص الهشاشية Erweka TA20

10- جهاز فحص الرطوبة DENVER instrument.

3- Non Pareil Seeds

3-1- الوصف:

هي عبارة عن كريات سكرية متجانسة الأبعاد، تحضر من النشاء والسكر بنسبة 70% سكروز + 30% نشاء، يتراوح حجمها بين 700-1700 مكرون، ذات لون أبيض، وطعم حلو. عديمة الرائحة وثابتة في الشروط البيئية.

3-2- تحضير الـ Non Pareil Seeds

تعتمد طرق تحضير Non Pareil Seeds في هذه الدراسة على طريقة الـ **pan coating**: وهي طريقة لتحضير الكريات الملبسة وتتم باستخدام نواة تلبس بالمادة الدوائية، ثم عملية تلبيس ثانية باستخدام بلمرات لإعطاء تحرر مديد، ومنها المشتقات السلولوزية ومشتقات الإيدراجيت. تسمى هذه الطريقة طريقة Bodea *et al.* US. Pat (68). ازداد استعمال هذه التقنية الحديثة انتشاراً في حقل الصناعة الدوائية وذلك بسبب مطابقتها لمتطلبات الـ GMP.

تنفذ العملية بوضع المساحيق (المكونات الفعالة - الممددات - المفتتات والعامل الرابط) بجهاز التحضير وتشغيل الجهاز يؤدي إلى الحصول على مزيج متجانس، ثم يسلط على المسحوق الممزوج وهو بحالة معلق في الهواء تياراً من رذاذ المحلول الرابط أو من سائل مناسب للربط (ماء، كحول، إيزوبروبانول ....)، مما يؤدي إلى توليد كتل صغيرة من المسحوق بسبب ارتطام أجزاء المسحوق المبللة مع بعضها البعض، وبتوقيف ارذاذ المحلول عن الكتلة الرطبة وتسليط الهواء الساخن على الحثيرات المتشكلة يتبخر المذيب وتجف الحثيرات وتتصلب (69).

3- 3- المواصفات:

أ- **المظهر:** كريات بيضاء اللون ملساء.

ب- **محتوى الرطوبة:** ليس أكثر من 8%.

ت- **الهشاشية:** ليس أكثر من 0.5 %.

ث- **الفحص الجرثومي:** خالية من الايشرشيا كولي، الارجينوزا والمكررات العنقودية الذهبية والسلمونيلا.

ج- **درجة الحموضة pH:** بين 5- 7.

ح- **المعادن الثقيلة:** 10 ppm.

4- تحضير كريات Non Pareil Seeds بمختلف أشكالها

4-1- تحضير كريات Non Pareil Seeds بدون مادة فعالة

1- يسخن preheating الجهاز حتى درجة حرارة 40°م.

2- يوضع النشاء والسكروز في الجهاز ويسخن حتى درجة 37°م مع المزج المستمر.

3- يرذ السائل الرابط وهو الماء، بسرعة 7 غ/ د حتى الحصول على حجم الكرية المطلوبة 1.3 ملم بقياسها على منخل (14-16#) وبضغط 0.1 بار وسرعة دخول الهواء الذي يحرك الكريات حتى تبقى بشكل سرير هوائي 10 م^3/ ساعة.

4- تجفف الكريات بتسليط الهواء الساخن على الكريات حتى الحصول على حرارة الكريات 27°م والرطوبة المناسبة.

4-2- تحضير كريات Non Pareil Seeds السيفاكلور

نقوم بتلبيس الكريات السابقة Non Pareil Seeds بالسيفاكلور حسب الصيغة التالية:

N.P Seeds (14-16 #)	892 g
Cefaclor	6.6 g
Lactose	100 g
PVP-K30	5%
IPA	100 %

تحضير سائل التلبيس: نمزج السيفاكلور مع اللاكتوز جيداً.

نحل الـ PVPK30 بالـ IPA مع التحريك جيداً لمدة 10 دقائق ثم نضيف مزيج السيفاكلور مع اللاكتوز على المحلول الرابط ونحرك جيداً لمدة نصف ساعة. ونكون قد حصلنا على سائل التلبيس الذي يحمل السيفاكلور ثم يرذ كما ذكر سابقاً على Non Pareil باستخدام جهاز التلبيس Fluidized-Bed Spray Dryer Granulator (MyCROLAB).

يرذ محلول التلبيس على Non pareil بسرعة 5 غ/ د حتى الحصول على كريات ملبسة بشكل جيد تحوي 30 مكغ من السيفاكلور بضغط 0.1 بار وسرعة دخول الهواء 8 م^3/ ساعة وتجفف حتى الحصول على درجة حرارة الكريات 37°م وبرطوبة مناسبة ونكون قد حصلنا على كريات ملبسة بالسيفاكلور.

4-3- تحضير كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت:

- تطبق المراحل السابقة نفسها للحصول على كريات ملبسة بالسيفاكلور.
- ثم تلبيس الكريات الناتجة بطبقة الإيدراجيت RL، RS، والمحضر وفق الطريقة التالية:

* تحضير سائل التلبيس بالإيدراجيت حسب الصيغة التالية:

Eudragit Rs	24 g
Eudragit RL	6 g
IPA	300 ml
Aceton	300 ml
Talc	2.6 g
Titanium Dioxide	2.6 g
Dibutyl Phtalate	2.6 g

نمزج الإيدراجيت RS و RL بنسبة 80: 20

نمزج الإيدراجيت RS و RL مع مزيج الـــ IPA والأستون لمدة ساعة ثم نضيف التالك والتيتانيوم دي أكسيد والدي بوتيل فتالات ونحرك لمدة 30 دقيقة حتى الحصول على مزيج متجانس.

نضع الكريات الملبسة بالسيفاكلور في الجهاز ونتبع نفس الخطوات السابقة حيث نرذ سائل التلبيس بسرعة 5غ/ د وبضغط 0.1 بار وسرعة دخول الهواء 8 م^3/ ساعة وتجفف حتى الحصول على كريات ملبسة بالإيدراجيت وبرطوبة مناسبة.

4-4- تحضير كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز دي أسيتات.

- تطبق المراحل السابقة نفسها للحصول على الكريات الملبسة بالسيفاكلور.
- تحضير سائل التلبيس بالسلولوز دي أسيتات.

حسب الصيغة التالية:

Cellulose DI Acetate phthalate	30 g
Isopropyl Alcohol	300 ml
Acetone	300 ml
Talc	3 g
Titanium Dioxide	3 g
Dibutyl Phthalate	3 g

نضيف السلولوز دي أسيتات إلى مزيج الـــ IPA والأستون ونحرك لمدة 10 دقائق ثم نضيف التالك وأكسيد التيتانيوم ودي بوتيل فتالات ونحرك لمدة 30 دقيقة حتى الحصول على محلول متجانس ثم يرذ على الكريات الملبسة بالسيفاكلور مع التحريك المستمر بسرعة 5 غ/ د، وسرعة دخول الهواء 8 م^3/ ساعة، وضغط 0.1 بار. ثم تجفف حتى الحصول على كريات ملبسة بالسلولوز وبرطوبة مناسبة.

5- تحضير أقراص ورقية للسيفاكلور

تم استخدام أوراق ترشيح صنع شركة ZELPA بقطر: 15 سم بوزن: 55 غ/ م^2 سماكة: 0.33 مم
سرعة الترشيح: متوسطة
الرماد < 0.20%.
تم تقطيع ورق الترشيح السابق الذكر باستخدام قطاعة الورق للحصول على أقراص متماثلة الوزن والحجم.
تم تحضير محلول السيفاكلور في حمض كلور الماء 0.1 N، pH=1.2، حيث تم وزن 32.55 ملغ السيفاكلور، ثم يذاب في 10 مل حمض كلور الماء 0.1N: بحيث أن كل 108.5 ملغ سيفاكلور رطبة تعادل 100 ملغ سيفاكلور جافة.
ثم يوضع 5 مكل من محلول السيفاكلور السابق على القرص المحضر باستخدام ممص آلي ثابت Micro Pipette قياس 5 مكل.
تم الانتظار 15 دقيقة بحرارة الغرفة ثم وضعنا 5 مكل من المحلول السابق فوق القرص للحصول على أقراص محملة بمادة السيفاكلور بتركيز 30 مكغ في كل قرص.

* النتائج Results

1- الخواص الفيزيائية للكريات والأقراص الورقية

1-1- دراسة تجانس الوزن:

تم وزن 20 كرية وحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للوزن بالملغ وكانت النتائج على الشكل التالي كما هو موضح بالجدول 1:

الجدول 1: دراسة تجانس الوزن لكريات السيفاكلور غير الملبسة والملبسة بالسلولوز دي أسيتات والإيدراجيت.

	كريات السيفاكلور غير الملبسة بالملغ	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز بالملغ	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت بالملغ
المتوسط الحسابي DS	0.357 ± 4.878	0.485 ± 5.292	0.474 ± 5.370

1-2- دراسة أبعاد الكريات المحضرة

تقاس أبعاد الكريات باستخدام مجهر ضوئي وبتكبير X 10، حيث يعادل كل 1 سم في العدسة الضوئية 95 مكرومتر من الكرية. وتقاس الأبعاد بالمليمتر، ويبين الجدول 2 نتائج الدراسة السابقة:

الجدول 2: دراسة أبعاد كريات السيفاكلور غير الملبسة والملبسة بالسلولوز دي أسيتات والإيدراجيت.

	كريات السيفاكلور غير الملبسة بالملم	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز بالملم	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت بالملم
المتوسط الحسابي DS	0.01 ± 1.5	0.02 ± 2	0.01 ± 2

1-3- فحص الهشاشية:

حسب دستور الأدوية الأميركي USP30. NF25 2007.

نزن 10غ من الكريات ونضعها في جهاز فحص الهشاشية بسرعة دوران 25rpm لمدة 4 دقائق، ثم نزن الكريات مرة أخرى ونحسب النسبة المئوية: $F = ((w1-w2) / w1)*100$

حيث: w1: وزن الكريات الأولي.

w2: وزن الكريات بعد الدوران.

F: الهشاشية.

ويبين الجدول 3 النتائج المقايسة السابقة:

الجدول 3: دراسة هشاشية كريات السيفاكلور غير الملبسة والملبسة بالسلولوز دي أسيتات والإيدراجيت.

Non pareil seeds	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت
%0.2	%0.1	%0.1	%0.1

1-4- فحص محتوى الرطوبة Moisture analyzer:

تحدد الرطوبة المتبقية في الكريات بتحديد النسبة المئوية للكمية الضائعة من الكريات عند تعريضها لدرجة حرارة 70°م. ويحدد الجهاز نتائج محتوى النسب المئوية للرطوبة بشكل رقمي كما هو موضح في الجدول 4.

الجدول 4: نتائج فحص الرطوبة لكريات السيفاكلور غير الملبسة والملبسة بالسلولوز دي أسيتات والإيدراجيت.

Non Pareil Seeds	كريات السيفاكلور غير الملبسة بالملغ	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز بالملغ	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت بالملغ
%5	%2	%3	%3

2- محتوى كريات Non Pareil Seeds والأقراص الورقية من السيفاكلور

* توضع 20 كرية Non Pareil Seeds غير ملبسة أو ملبسة والحاوية على السيفاكلور في 100 مل 0.1 N HCL، pH = 1.2، وتعرض للتهشيم الميكانيكي بواسطة قضيب زجاجي لمدة عشر دقائق، يرشح المحلول بعدها على ورق ترشيح، تؤخذ الرشاحة ويقرأ الامتصاص على مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer. من نوع Hitachi U-1800، بموجة طولها 264 نانومتر. تكرر التجربة ثلاث مرات ويحسب التركيز من معادلة السلسلة العيارية.

* نأخذ 20 قرص وتترك مع التحريك المستمر لمدة عشر دقائق أيضاً في 100 مل 0.1 N HCL، pH = 1.2، وتعامل كما ذكر سابقاً.

يبين الجدول 5 قراءة الامتصاص مع التركيز.

جدول 5: قيم الامتصاص التراكيز لكل من الكريات والأقراص الورقية.

	التجربة الأولى		التجربة الثانية		التجربة الثالثة		المتوسط الحسابي DS	
	الامتصاص	التركيز مكغ	الامتصاص	التركيز مكغ	الامتصاص	التركيز مكغ	الامتصاص	التركيز مكغ
مكونات الكريات								
كريات السيفاكلور غير الملبسة	**0.141**	**30.1**	**0.140**	**30**	**0.140**	**30**	**0.81 ± 0.140**	**0.05 ± 30**
كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	**0.139**	**29.8**	**0.138**	**29.3**	**0.138**	**29.3**	**0.81 ± 0.139**	**0.05 ± 29.5**
كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	**0.140**	**30**	**0.139**	**29.8**	**0.139**	**29.8**	**0.81 ± 0.139**	**0.05 ± 29.8**
الأقراص المصنعة	**0.141**	**30.1**	**0.140**	**30**	**0.140**	**30**	**0.81 ± 0.139**	**0.05 ± 30**
الأقراص العيارية	**0.141**	**30.1**	**0.140**	**30**	**0.139**	**29.8**	**0.57 ± 0.140**	**0.05 ± 30**

3- تحرر السيفاكلور من الكريات والأقراص الورقية

تم دراسة مقارنة بين تحرر السيفاكلور باستعمال اختبار فحص الانحلالية Dissolution Test من الأشكال التالية:

1-كريات السيفاكلور غير الملبسة

2-كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت RL، RS

3-كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز

4-الأقراص المصنعة

5-الأقراص العيارية (مأخوذة من شركة Becton Dickinson، San Jose، CA95131 USA) على شكل عتائد Kits وهي أقراص تحسس تحوي 30 مكروغرام من السيفاكلور.

تمت الدراسة باستخدام اختبار فحص الانحلالية حسب دستور الأدوية الأمريكيUSPNF2007 كما يلي:

1. وسط الانحلال: حمض كلور الماء pH=1.2, N0.1.
2. حجم المحلول 900 مل.
3. تركيز السيفاكلور 25 مكغ/ مل حمض كلور الماء N 0.1.
4. سلة، سرعة الدوران rpm 100.
5. طول الموجة 264 نانومتر.
6. درجة حرارة الحمام المائي 37°م.

طريقة العمل:

وزن 3.967 غ من كريات السيفاكلور غير الملبسة.

ووزن 3.98غ من كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز.

ووزن 4.027 غ من كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت. وذلك للحصول على تركيز أعظمي للمحلول 25 مكغ/ مل.

وضع 50 قرص عياري بسلة.

و وضع 50 قرص مصنع بسلة.

وباستخدام جهاز فحص الانحلالية: Pharma Test d.t.7

تم تعبئة الحجرات الخمسة بحمض كلور الماء N 0.1، pH=1.2، وضبطت الحرارة على 37°م، ثم وضعت الكريات ضمن سلة الحجرات. ثم قرئ الامتصاص كل 15 دقيقة في الساعة الأولى، ثم كل 30 دقيقة في الساعة الثانية، ثم كل ساعة حتى تمام الانحلال الكامل (حتى خمس ساعات في بعض الحالات، الكريات الملبسة بالسلولوز أو الملبسة بالإيدراجيت).

يبين الجدول 6 النسب المئوية لتحرر السيفاكلور مع الزمن.

الجدول 6: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز والإيدراجيت بدلالة الزمن.

الزمن بالدقيقة	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز
15	%12.6	%13
30	%16	%20
45	%28	%28
60	%38	%34
90	%56	%47
120	%67	%58
180	%77	%73
240	%84	%80
300	%96	%90.8

بينما قرئ الامتصاص كل خمس دقائق حتى تمام الانحلال للكريات غير الملبسة والأقراص المصنعة والعيارية، وقد استمر ذلك عشرون دقيقة. ويبين الجدول 7 نسب التحرر هذه مع الزمن.

الجدول 7: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات غير الملبسة والأقراص المصنعة والعيارية بدلالة الزمن.

الزمن بالدقيقة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
5	%60	%80	%75
10	%85	%95	%92
15	%95	%100	%100
20	%100	%100	%100

وتبين الأشكال 1 وحتى 6 التمثيل البياني لتلك الجداول حيث تمثل علاقة النسبة المئوية للمادة المتحررة مع الزمن بالدقيقة.

الشكل 1 : تحرر السيفاكلور من الأقراص المصنعة

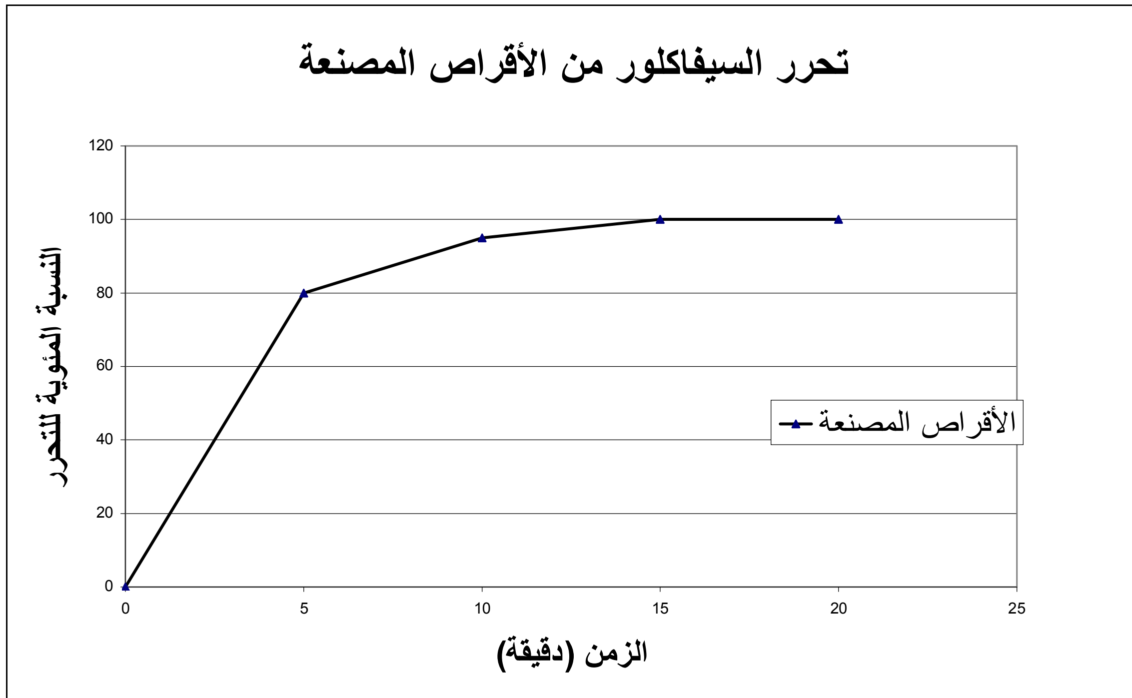
الشكل 2 : تحرر السيفاكلور من الأقراص العيارية

الشكل 3: تحرر السيفاكلور من الكريات غير الملبسة

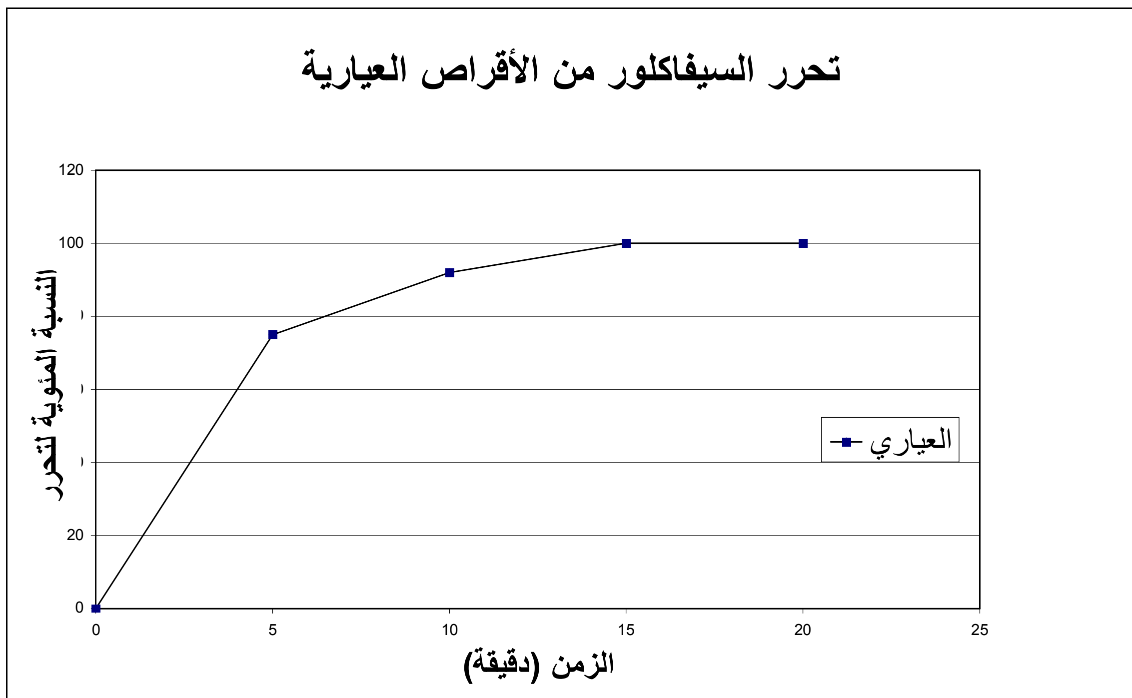
الشكل 4: تحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالإيدراجيت

الشكل 5: تحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالسلولوز

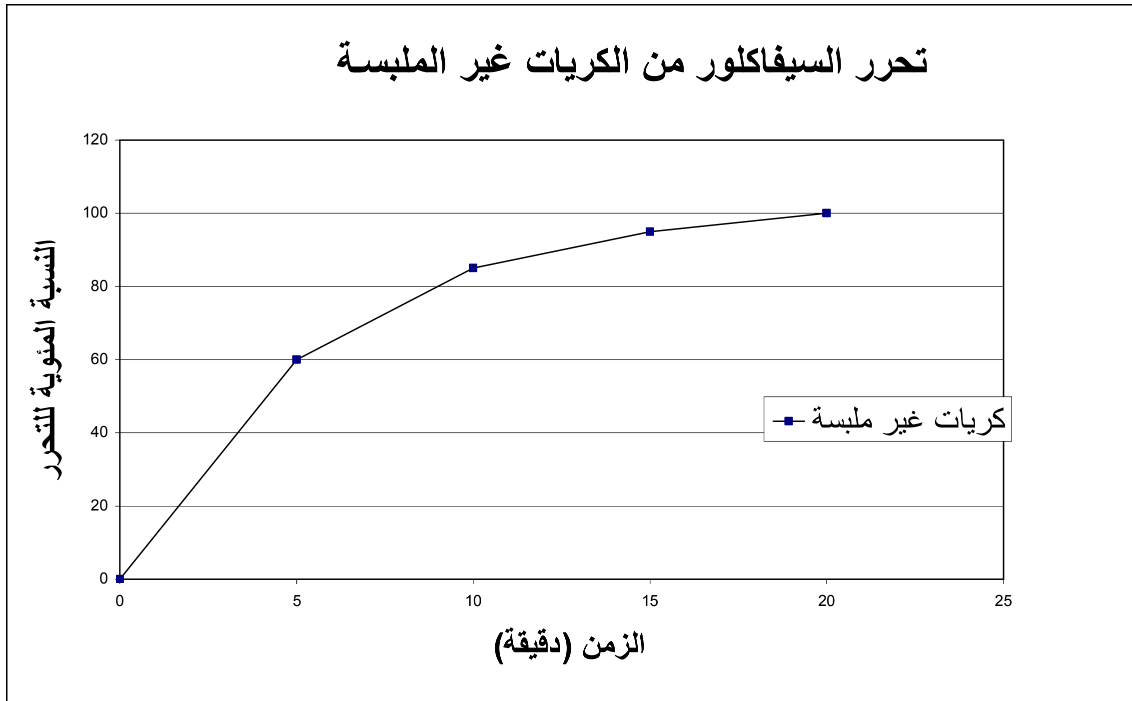
الشكل 6: مقارنة المخططات البيانية لتحرر السيفاكلور من الأقراص والكريات



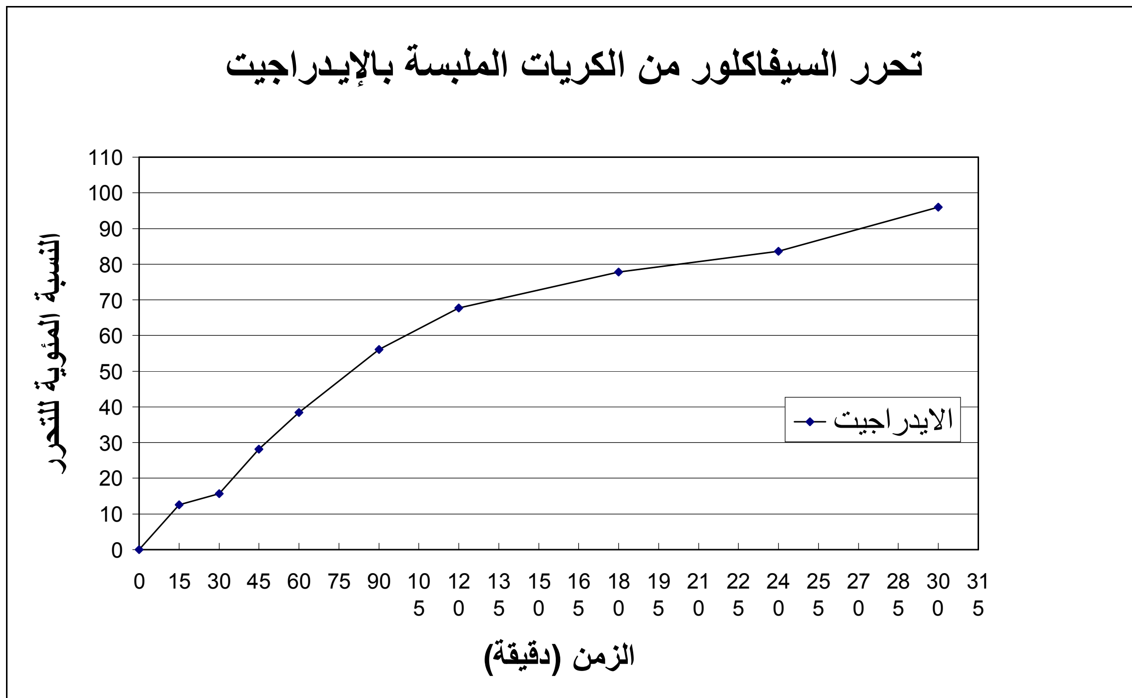
الشكل 1: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الأقراص المصنعة بدلالة الزمن.



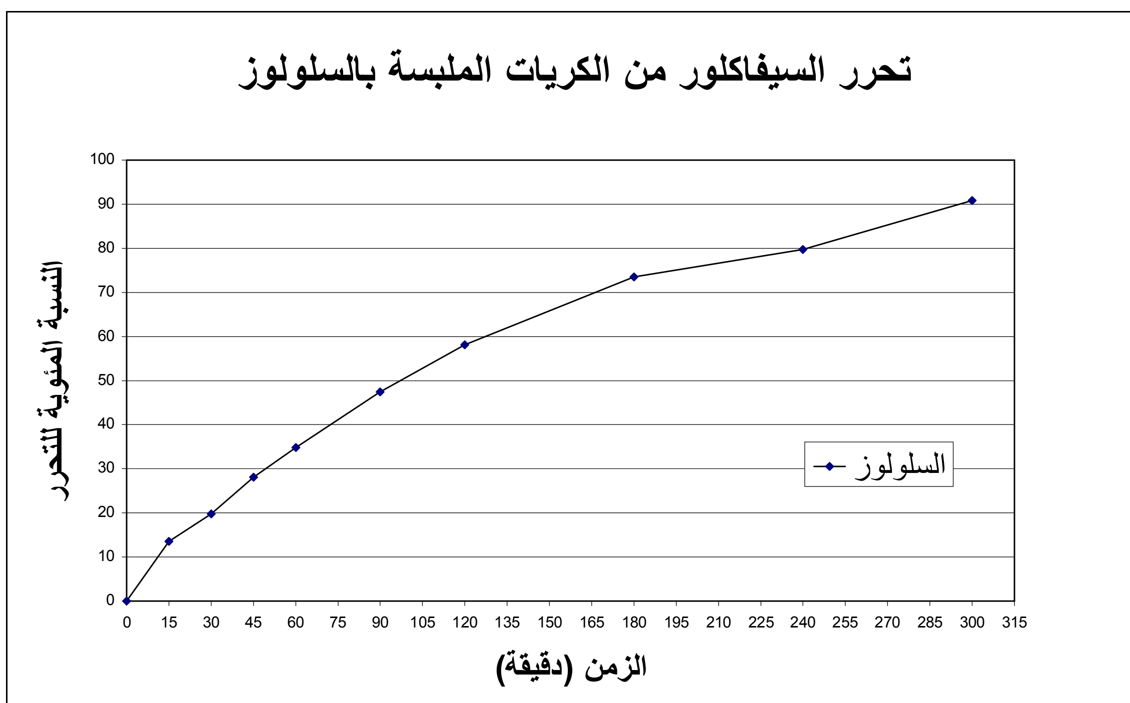
الشكل 2: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الأقراص العيارية بدلالة الزمن.



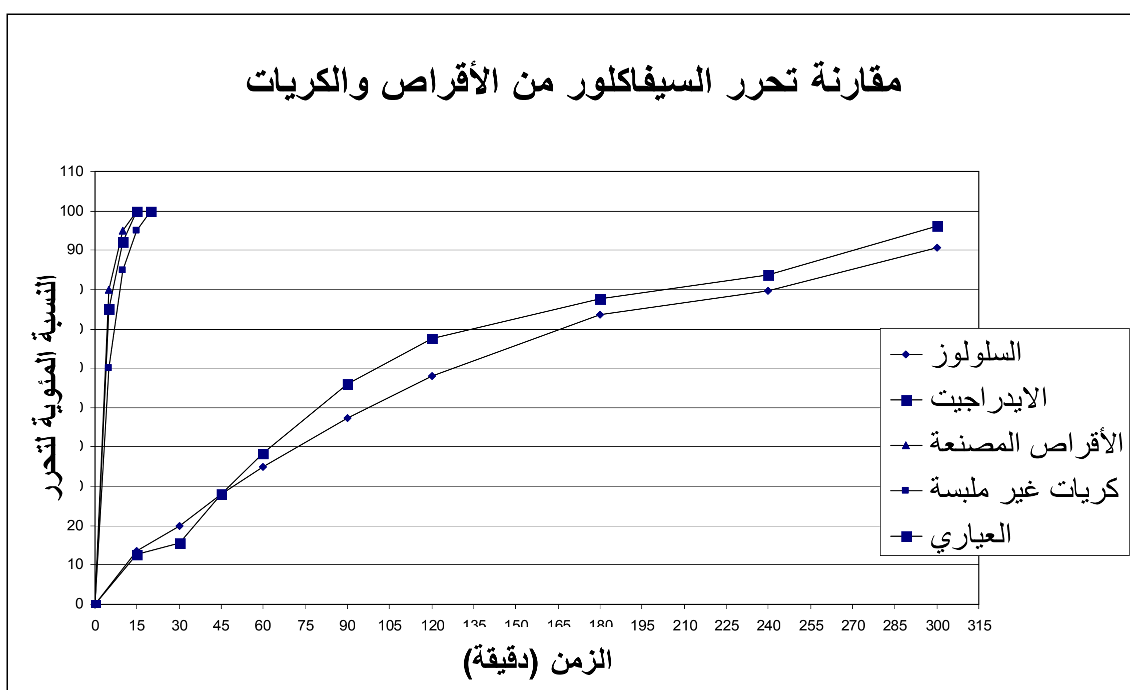
الشكل 3: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات غير الملبسة بدلالة الزمن.



الشكل 4: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالايدراجيت بدلالة الزمن.



الشكل 5: النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالسلولوز بدلالة الزمن.



الشكل 6: مقارنة المخططات البيانية لتحرر السيفاكلور من الأقراص والكريات.

4- أوساط الزرع الجرثومية والمجموعات الجرثومية المدروسة

4-1- تحضير الوسط الزرعي:

* الوسط الزرعي المستخدم هو وسط موللر هينتون تم تحضيره على شكل وسط زرعي صلب في أطباق بتري، وذلك حسب تعليمات الشركة المصنعة للوسط بإذابة 38 غ مسحوق الوسط في 1 لتر ماء مقطر، تمت إذابة المسحوق في الماء بالتحريك وبالإستعانة بالتسخين الخفيف، ثم وضع الدورق في الصاد الموصد، وترفع درجة الحرارة حتى 121°م وتحت ضغط جوي 1.5 بار لمدة 15 دقيقة من أجل تعقيم الوسط تعقيماً رطباً.
* بعد تبريد الصاد الموصد، يؤخذ الدورق ويوزع محتواه من الوسط المحضر في أطباق بتري، حيث تم صب كمية كافية في طبق بتري بسماكة 4 ملم، بعدها توضع الأطباق في حاضنة جرثومية حرارتها 37°م مدة 24 ساعة من أجل ضمان جودة العمل المخبري.
* تم استبعاد أطباق بتري التي لوحظ فيها نمو جرثومي بعد فترة الحضانة.
* تم تحضير معلق جرثومي في مرق مغذي تيوغليكولات محضر حسب توصيات الشركة الصانعة للمرق، حيث تم تعليق هذه الجراثيم في المرق للحصول على عكارة تماثل الأنبوب الثالث من سلسلة ماكفيرلاند (0.5×10^3 من كلور الباريوم) من أجل فرش هذا المعلق على سطح وسط موللر هينتون لإجراء التحسس الجرثومي.
* تم فرش هذا المعلق بجانب اللهب على سطح وسط موللر هينتون المحضر مسبقاً بواسطة ماسحة قطنية ثم تم وضع ما يلي على سطح الوسط:
  1- كرية السيفاكلور غير الملبسة.
  2- كرية السيفاكلور الملبسة بالسلولوز دي أسيتات.
  3- كرية السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت RL - RS.
  4- قرص عياري من السيفاكلور تركيز 30 مكغ.
  5- قرص مصنع من السيفاكلور كما تم شرحه سابقاً.
* نضع أطباق بتري في حاضنة جرثومية بدرجة حرارة 37°م وتم قياس أقطار هالة عدم النمو الجرثومي وذلك بعد 6 ساعات، 12 ساعة، 18 ساعة، وبعد 24 ساعة.

4-2- المجموعات الجرثومية المدروسة

1- المكورات العنقودية الذهبية رقم السلسلة 6538 مأخوذة من مخابر وزارة الصحة (مخابر الرقابة الدوائية).
2- المكورات العنقودية الجلدية المأخوذة من مخابر وزارة الصحة (مخابر الرقابة الدوائية).
3- جراثيم الـــ Micrococcus luteus المأخوذة من وزارة الصحة (مخابر الرقابة الدوائية).
4- المكورات العنقودية Staphylococcus مأخوذة من عينات مرضية.
5- جراثيم المتقلبات Proteus مأخوذة من عينات مرضية.

6- جراثيم الإشريكيات Escherichia coli مأخوذة من عينات مرضية.

7- المكورات العقدية Streptococcus مأخوذة من عينات مرضية.

8- الكليبسيلة Klebsieela مأخوذة من عينات مرضية.

9- الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa مأخوذة من عينات مرضية.

5- التحسس الجرثومي للسيفاكلور من الكريات والأقراص الورقية

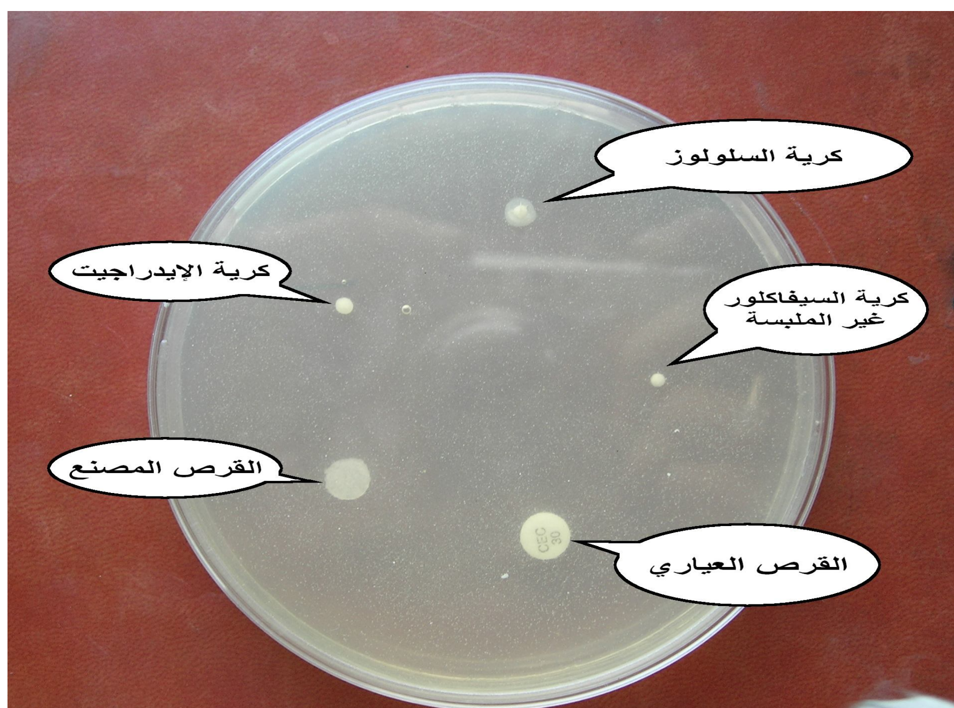
5-1- التحسس الجرثومي على المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus

المكورات العنقودية الذهبية رقم السلسلة 6538 مأخوذة من مخابر وزارة الصحة (مخابر الرقابة الدوائية).

تم قراءة قطر هالة عدم النمو الجرثومي بعد 6 ساعات و 12 ساعة و 18 ساعة وبعد 24 ساعة، تبين الجداول 8-11 والأشكال 7-11 تلك القراءات.

الجدول 8: قطر هالة التحسس (بالملم) على المكورات العنقودية الذهبية بعد 6 ساعات.

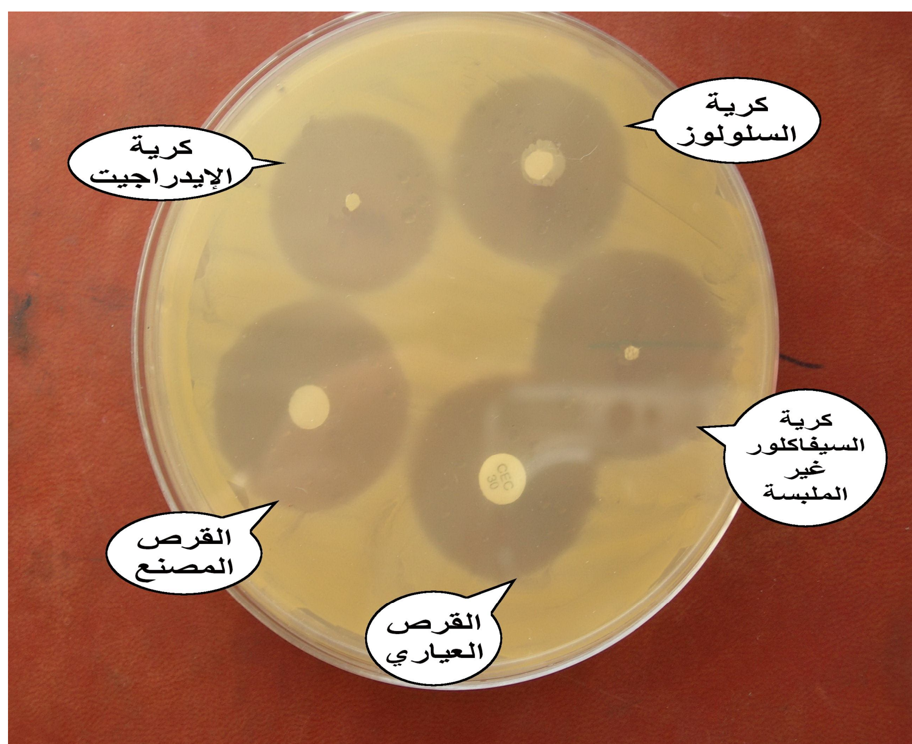
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 7: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية بعد 6 ساعات.

الجدول 9: قطر هالة التحسس (بالملم) على المكورات العنقودية الذهبية بعد 12 ساعة.

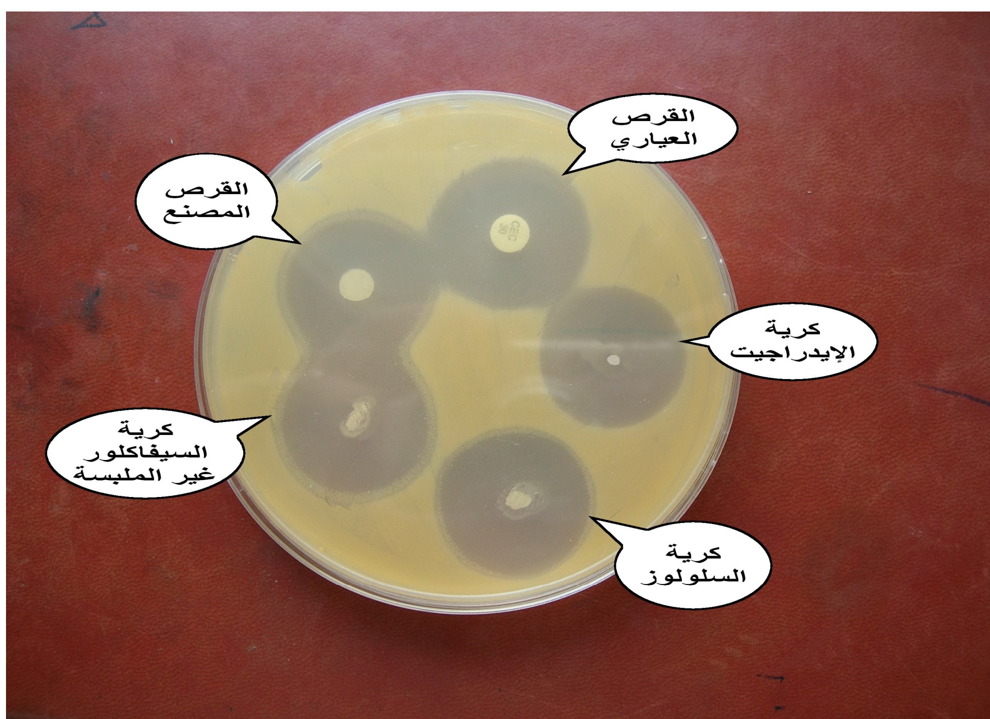
رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	28	26	24	28	28
2	27	27	20	27	27
3	28	28	24	28	28
4	28	27	23	28	27
5	27	25	24	27	27
6	28	25	23	26	26
7	29	28	22	29	27
8	28	28	20	28	27
9	28	29	22	28	27
المتوسط الحسابي	0.57 ± 28	1.33 ± 27	1.56 ± 22	0.88 ± 28	0.57 ± 27



الشكل 8: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 12 ساعة.

الجدول 10: قطر هالة التحسس (بالملم) للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 18 ساعة

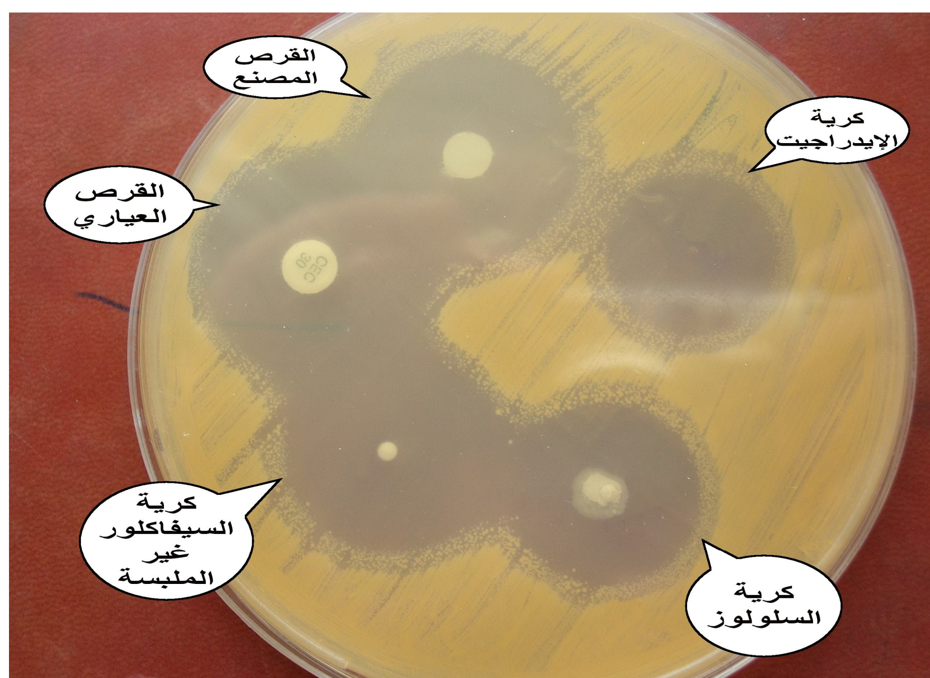
رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	28	27	25	28	28
2	27	28	20	27	27
3	28	28	24	28	28
4	27	29	20	25	27
5	24	24	24	25	27
6	25	25	25	26	26
7	29	28	27	29	28
8	26	27	21	28	27
9	28	29	25	29	28
المتوسط الحسابي	1.52 ± 27	1.63 ± 27	2.40 ± 23	1.49 ± 27	1.49 ± 27



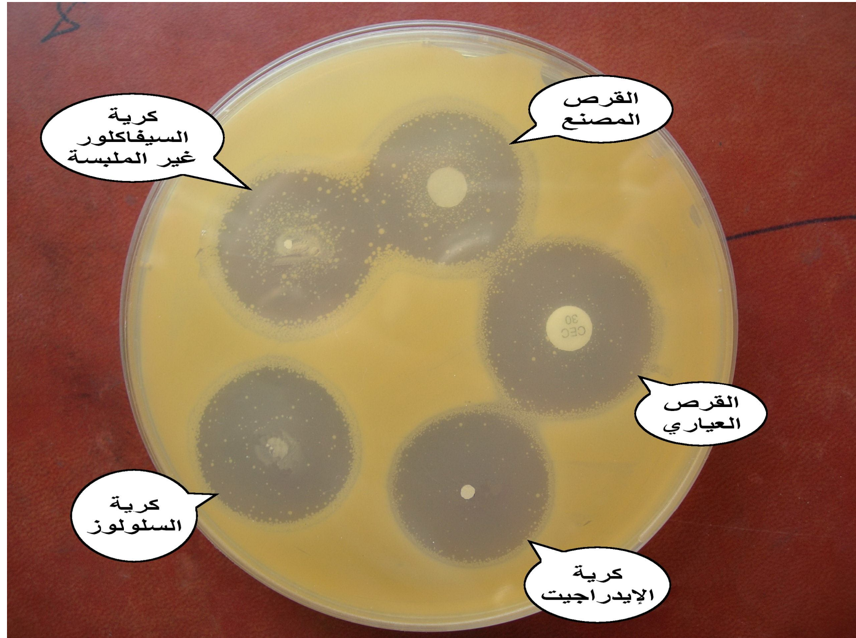
الشكل 9: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 18 ساعة.

الجدول 11: قطر هالة التحسس (بالملم) للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 24 ساعة

رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	**28**	**25**	**24**	**27**	**26**
2	**24**	**25**	**26**	**27**	**26**
3	**26**	**26**	**23**	**25**	**25**
4	**22**	**27**	**18**	**24**	**24**
5	**22**	**23**	**22**	**23**	**25**
6	**24**	**25**	**24**	**26**	**25**
7	**28**	**27**	**22**	**27**	**26**
8	**25**	**25**	**20**	**27**	**26**
9	**27**	**28**	**24**	**28**	**26**
المتوسط الحسابي	**2.18±25**	**1.45±26**	**2.33±22**	**1.56±26**	**0.88±26**



الشكل 10: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 24 ساعة.



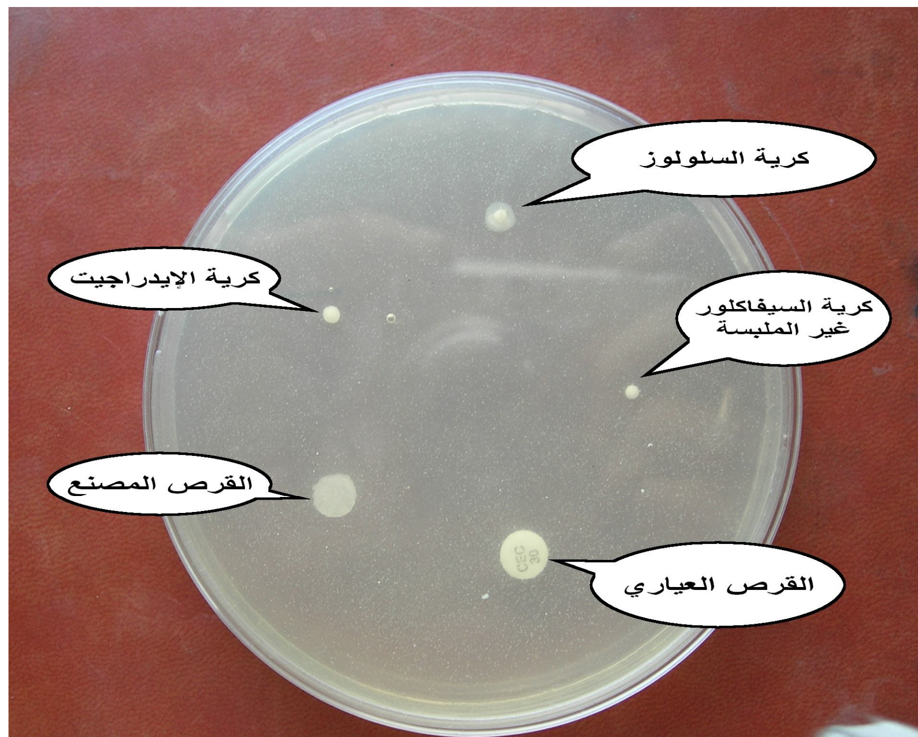
الشكل 11: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الذهبية بعد 36 ساعة.

5-2- التحسس الجرثومي على المكورات العنقودية الجلدية Staphylococcus epidermidis

تبين الجداول 12-15 والأشكال 12-15 أقطار هالة التحسس الجرثومي للكريات والأقراص.

الجدول 12: قطر هالة التحسس (ملم) على المكورات العنقودية الجلدية بعد 6 ساعات.

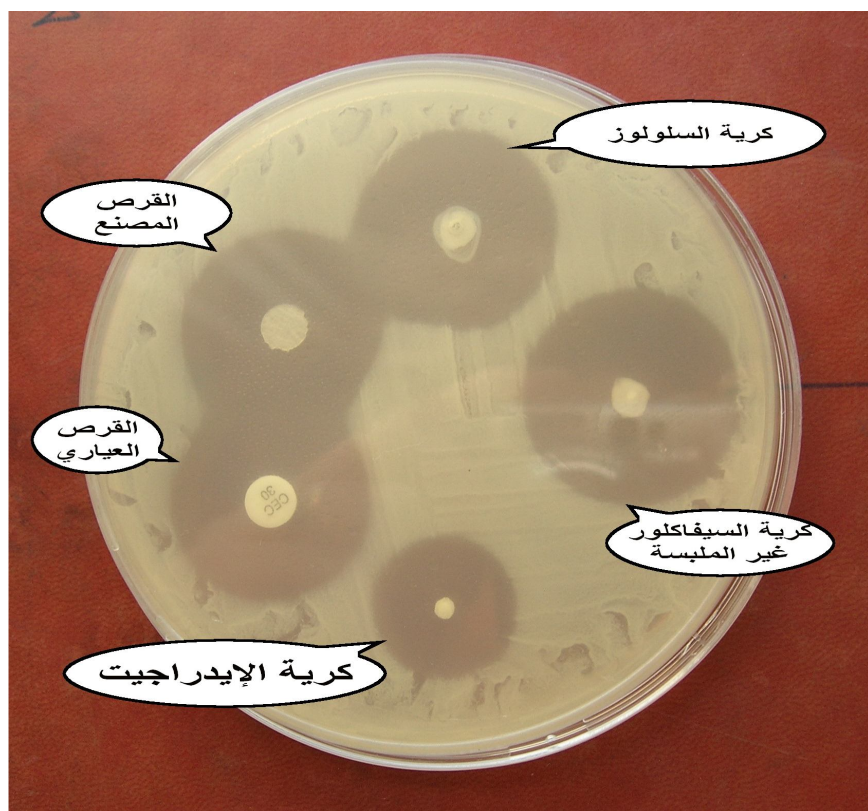
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 12: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية بعد 6 ساعات.

الجدول 13: قطر هالة التحسس (ملم) على المكورات العنقودية الجلدية بعد 12 ساعة

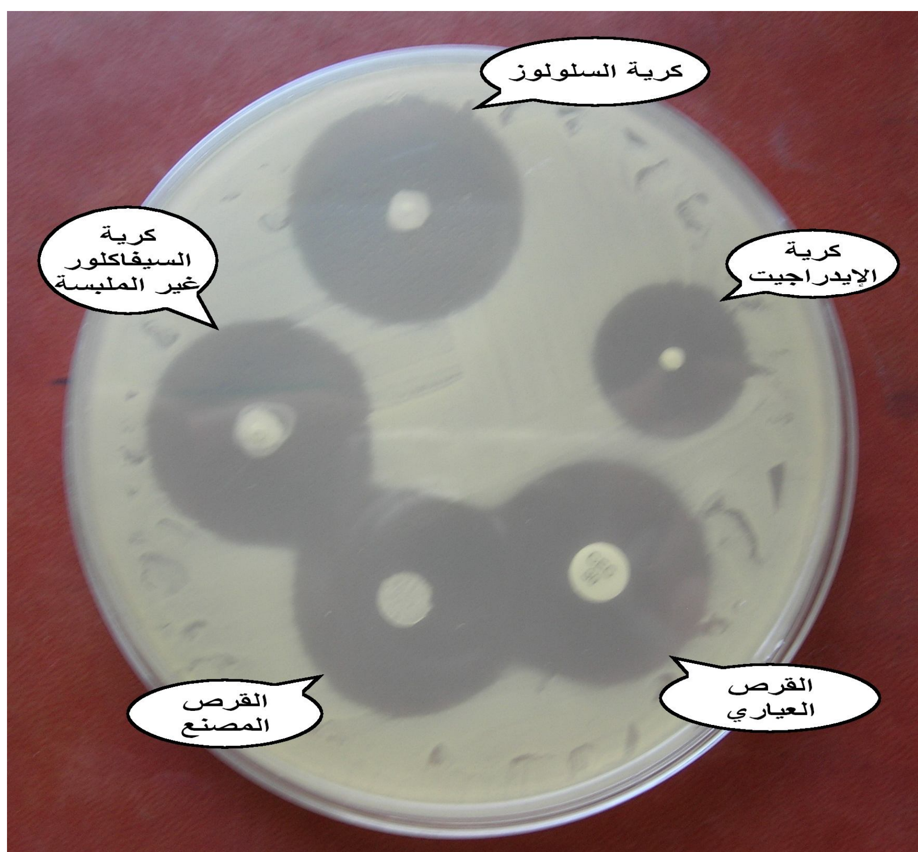
رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	25	26	18	27	26
2	26	27	21	28	27
3	24	28	18	28	28
4	27	24	19	27	27
5	26	27	20	26	26
6	26	28	20	27	28
7	29	28	19	28	28
8	28	27	18	26	26
المتوسط الحسابي	1.54 ± 26	1.20 ± 27	1.06 ± 19	0.79 ± 27	0.86 ± 27



الشكل 13: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الجلدية بعد 12 ساعة.

الجدول 14: قطر هالة التحسس (ملم) على المكورات العنقودية الجلدية بعد 18 ساعة

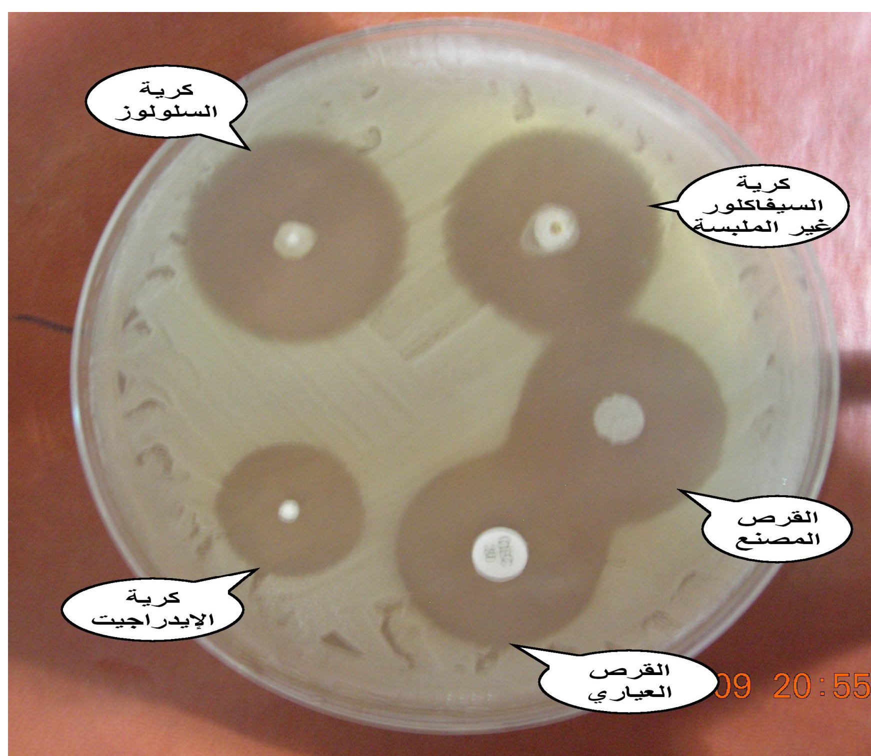
رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	25	27	18	26	25
2	25	27	20	28	25
3	23	28	18	28	27
4	27	23	18	27	27
5	27	27	19	26	26
6	29	28	19	28	27
7	27	27	21	27	27
8	27	26	18	26	26
المتوسط الحسابي	1.73 ± 26	1.54 ± 27	1.06 ± 19	0.86 ± 27	1.11 ± 27



الشكل 14: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الجلدية بعد 18 ساعة.

الجدول 15: قطر هالة التحسس (ملم) على المكورات العنقودية الجلدية بعد 24 ساعة

رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	25	27	18	26	25
2	25	27	20	28	25
3	23	28	18	28	27
4	27	23	18	27	27
5	27	27	19	26	26
6	29	28	19	28	27
7	27	27	21	27	27
8	27	26	18	26	26
المتوسط الحسابي	1.73 ± 26	1.54 ± 27	1.06 ± 19	0.86 ± 27	1.11 ± 27



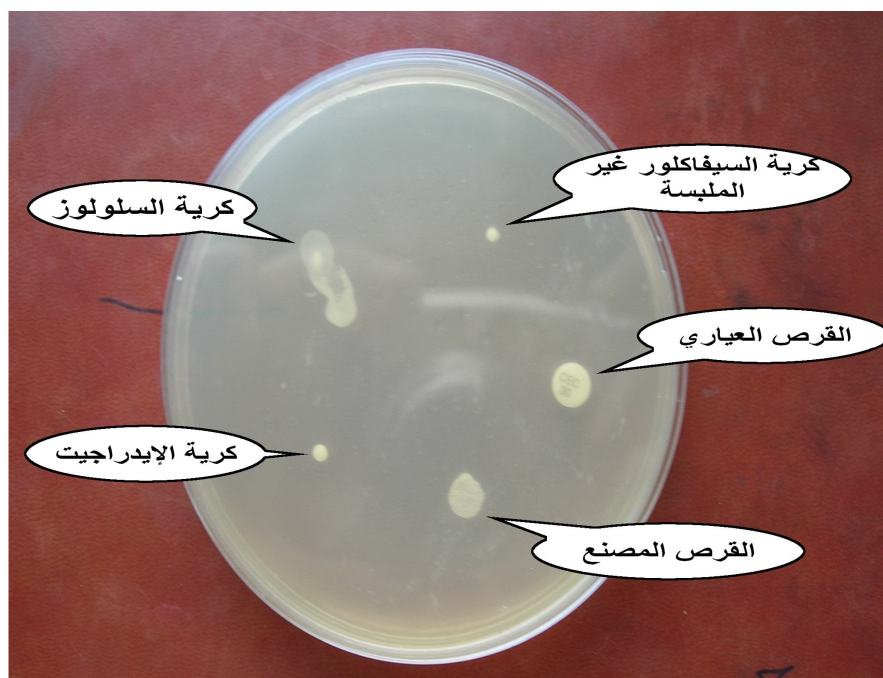
الشكل 15: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المكورات العنقودية الجلدية بعد 24 ساعة.

5-3- التحسس الجرثومي على Micrococcus luteus

تبين الجداول 16-19 والأشكال 16-19 أقطار هالة التحسس الجرثومي للكريات والأقراص.

الجدول 16: قطر هالة التحسس (ملم) على Micrococcus luteus بعد 6 ساعات

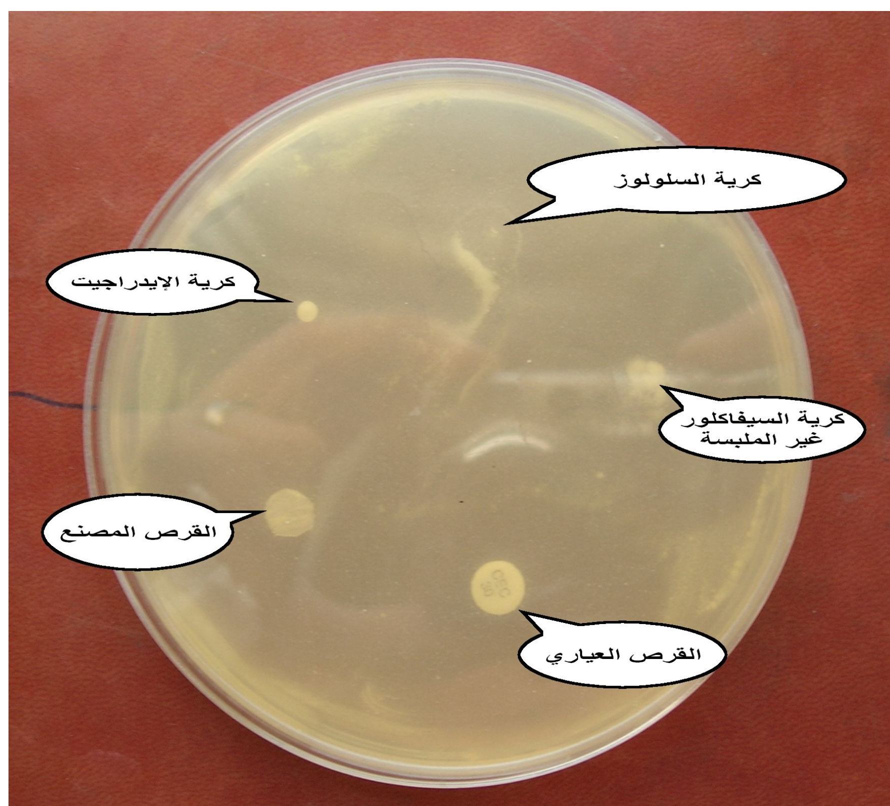
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 16: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Micrococcus luteus بعد 6 ساعات.

الجدول 17: قطر هالة التحسس (ملم) على Micrococcus luteus بعد 12 ساعة

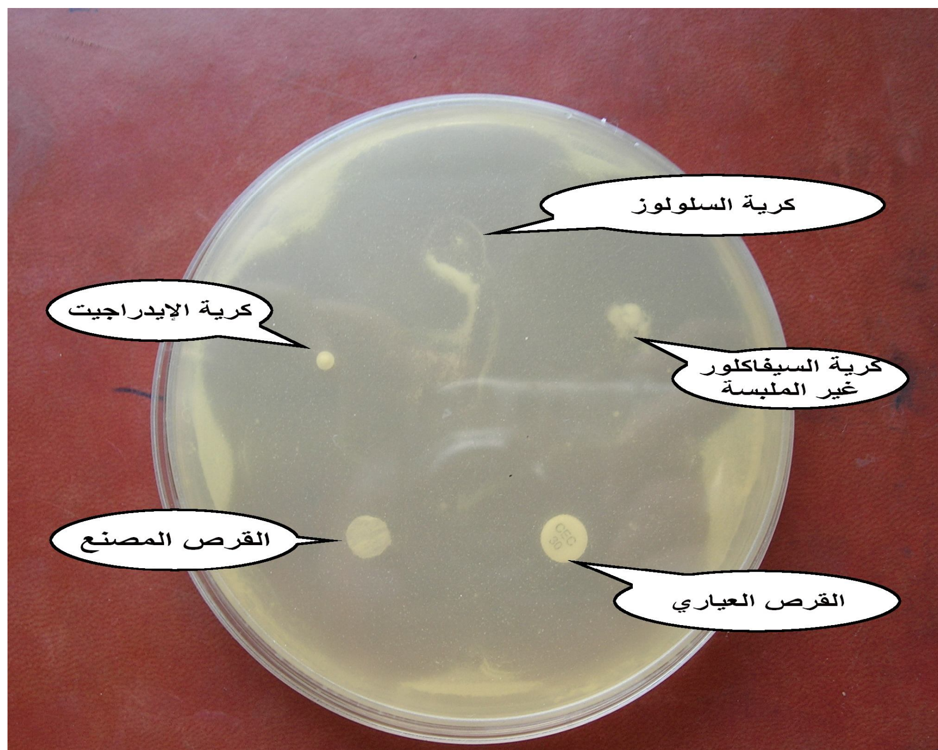
رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	39	34	30	42	42
2	40	34	30	41	41
3	41	33	29	43	42
4	39	32	28	40	40
5	42	34	31	42	41
6	41	35	30	42	43
7	40	34	29	41	42
8	39	33	30	43	42
المتوسط الحسابي	1.06 ± 40	0.93 ± 34	0.93 ± 30	1 ± 42	0.93 ± 42



الشكل 17: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Micrococcus luteus بعد 12ساعة.

الجدول 18: قطر هالة التحسس (ملم) على Micrococcus luteus بعد 18 ساعة

رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	39	34	30	42	42
2	40	34	30	41	41
3	41	33	29	43	42
4	39	32	28	40	40
5	42	34	31	42	41
6	41	35	30	42	43
7	40	34	29	41	42
8	39	33	30	43	42
المتوسط الحسابي	1.06 ± 40	0.93 ± 34	0.93 ± 30	1 ± 42	0.93 ± 42



الشكل 18: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات علىMicrococcus luteus بعد 18ساعة.

الجدول 19: قطر هالة التحسس (ملم) على Micrococcus luteus بعد 24 ساعة

رقم التجربة	كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	39	34	30	42	42
2	40	34	30	41	41
3	41	33	29	43	42
4	39	32	28	40	40
5	42	34	31	42	41
6	41	35	30	42	43
7	40	34	29	41	42
8	39	33	30	43	42
المتوسط الحسابي	1.06 ± 40	0.93 ± 34	0.93 ± 30	1 ± 42	0.93 ± 42



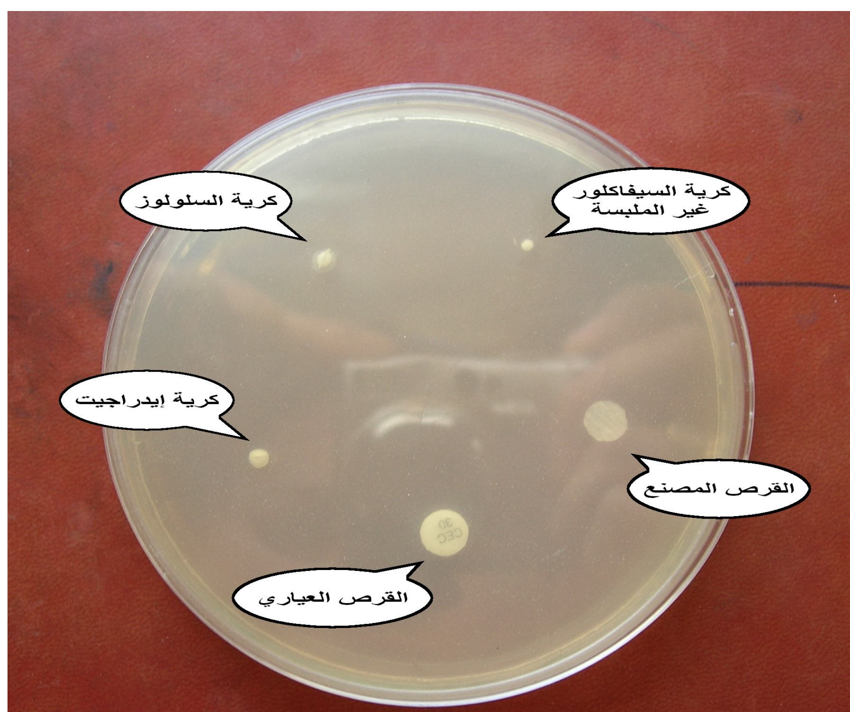
الشكل 19: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Micrococcus luteus بعد 24ساعة.

5-4-التحسس الجرثومي على المكورات العنقودية Staphylococcus مأخوذة من عينات مرضية

تبين الجداول 20-21 والأشكال 20-21 أقطار هالة التحسس الجرثومي للكريات والأقراص.

الجدول 20: قطر هالة التحسس (ملم) على Staphylococcus بعد 6 ساعات

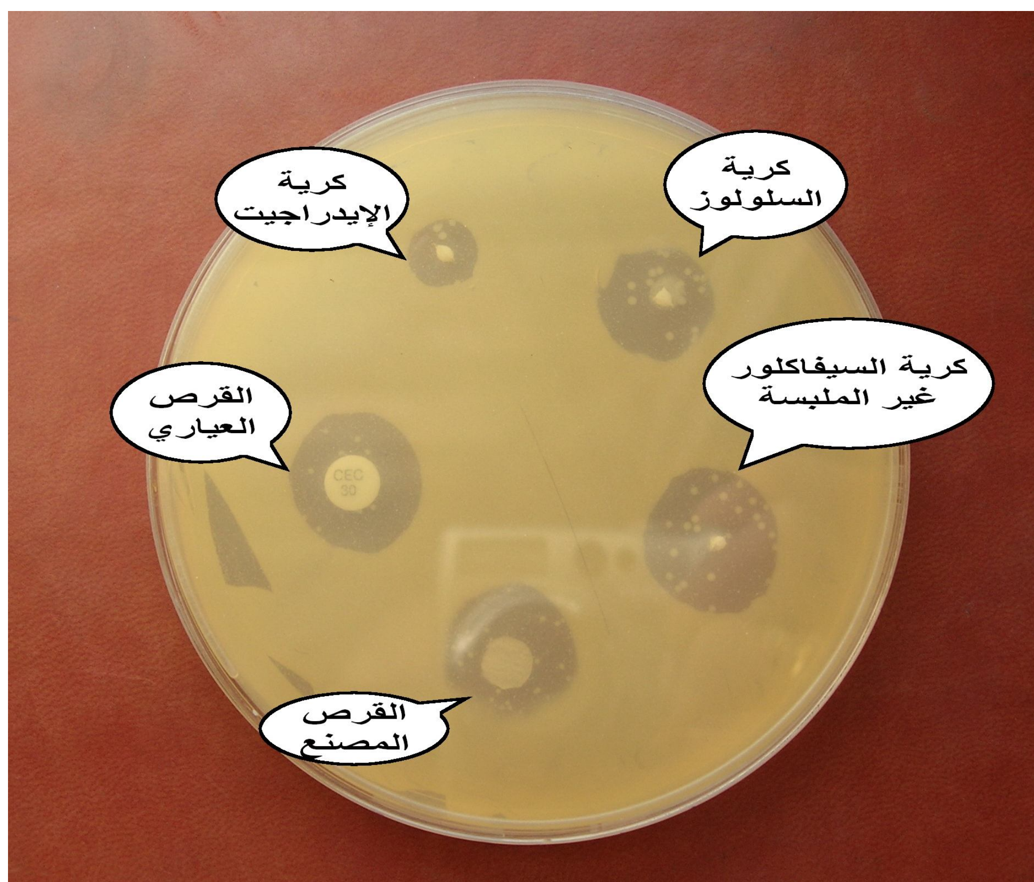
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 20: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات علىStaphylococcus بعد 6 ساعات.

الجدول 21: قطر هالة التحسس (ملم) على Staphylococcus بعد 12 ساعة

رقم التجربة	كرية السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	16	14	9	15	15
2	17	16	10	16	16
3	16	15	9	15	15
4	16	14	8	17	16
5	18	15	9	16	16
6	17	16	9	15	17
7	16	15	8	15	15
8	15	15	9	16	15
9	16	14	9	15	15
المتوسط الحسابي	0.88 ± 16	0.74 ± 15	0.57 ± 9	0.88 ± 15	0.88 ± 15



الشكل 21: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Staphylococcus بعد 12 ساعة.

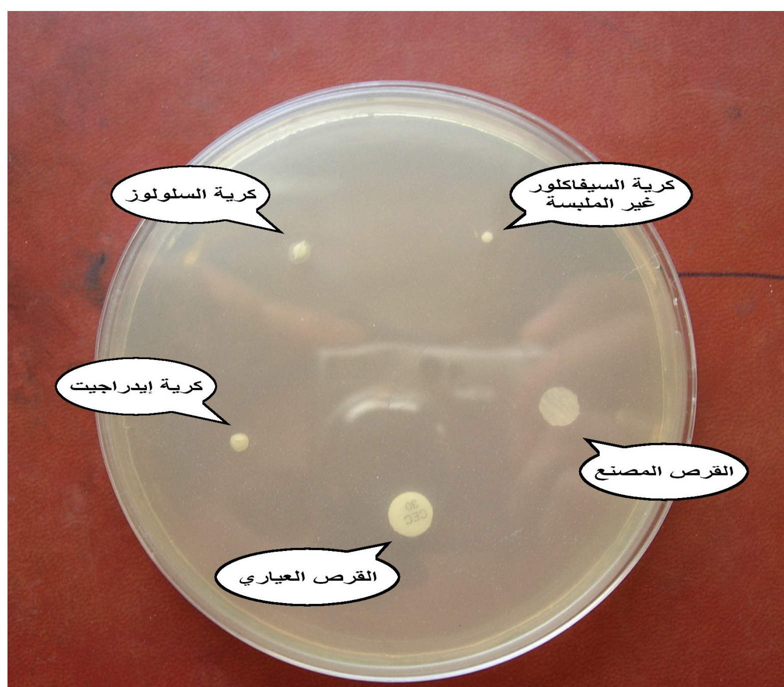
* أما بعد 18 ساعة بقيت أقطار التحسس الجرثومي على Staphylococcus كما هي.

5-5- التحسس الجرثومي على المتقلبات Proteus.

تبين الجداول 22-23 والأشكال 22-23 أقطار هالة التحسس الجرثومي للكريات والأقراص.

الجدول 22: قطر هالة التحسس (ملم) على المتقلبات Proteus بعد 6 ساعات

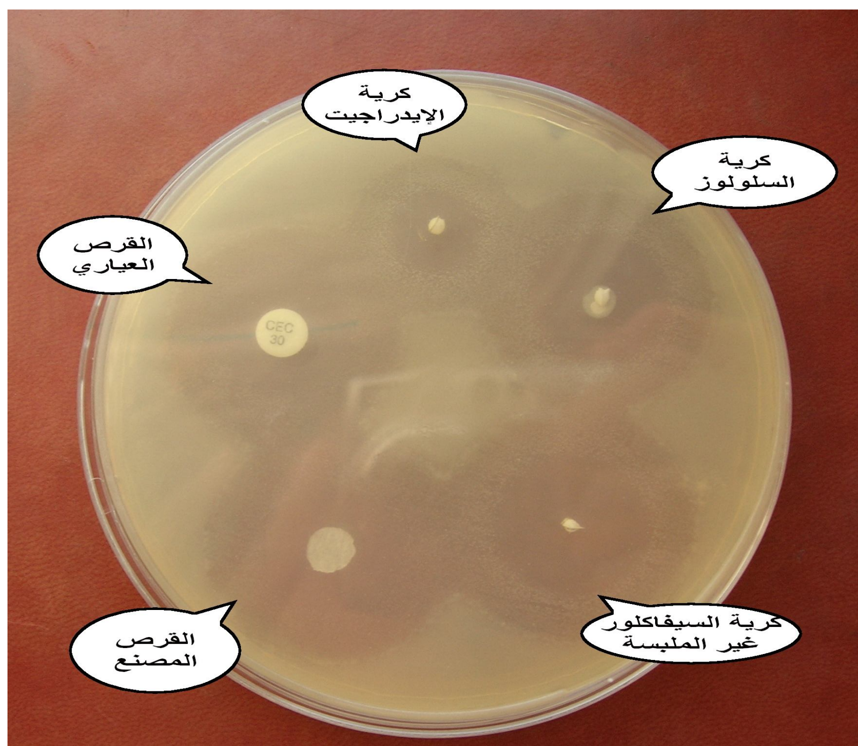
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 22: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المتقلبات Proteus بعد 6 ساعات.

الجدول 23: قطر هالة التحسس (ملم) على المتقلبات Proteus بعد 12 ساعة

رقم التجربة	كرية السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	19	17	11	18	17
2	16	14	11	16	16
3	18	17	10	18	18
4	16	13	9	17	17
5	19	17	10	18	18
6	17	13	11	17	18
7	18	16	9	17	17
8	19	18	11	18	18
9	19	17	11	16	17
المتوسط الحسابي	1.2 ± 18	1.82 ± 16	0.88 ± 10	0.8 ± 17	0.7 ± 17



الشكل 23: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على المتقلبات Proteus بعد 12 ساعة.

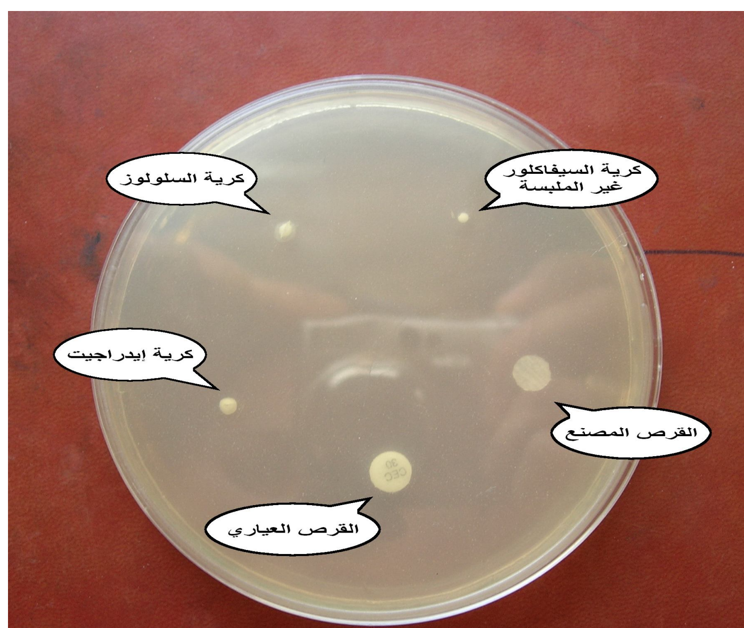
*أما بعد 18 ساعة بقيت أقطار التحسس الجرثومي على المتقلبات Proteus كما هي.

5-6- التحسس الجرثومي على الإشريكيات Escherichia coli

تبين الجداول 24-25 والأشكال 24-25 أقطار هالة التحسس الجرثومي للكريات والأقراص.

الجدول 24: قطر هالة التحسس (ملم) على Escherichia coli بعد 6 ساعات

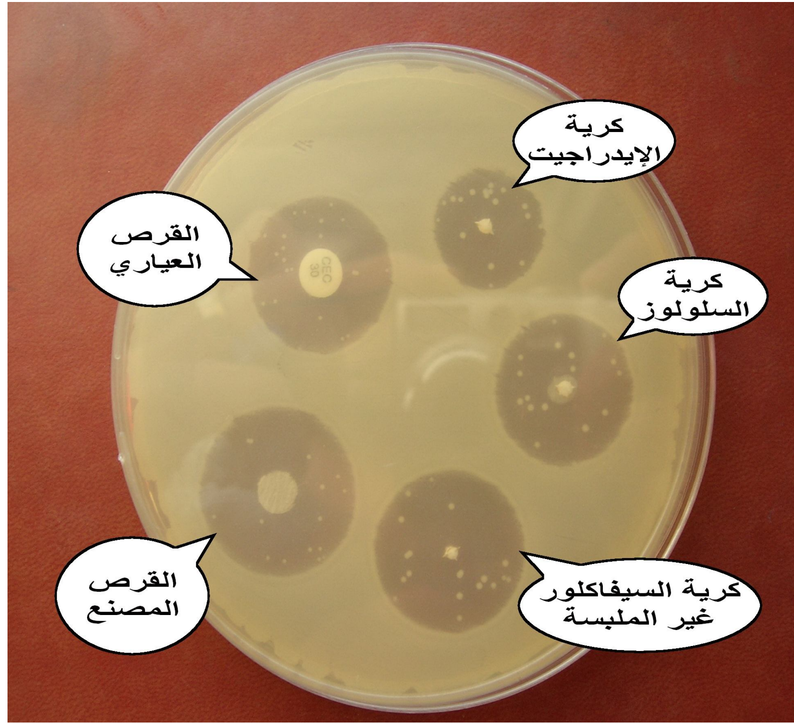
كريات السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
0	0	0	0	0



الشكل 24: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Escherichia coli بعد 6 ساعات.

الجدول 25: قطر هالة التحسس (ملم) على Escherichia coli بعد 12 ساعة

رقم التجربة	كرية السيفاكلور غير الملبسة	كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز	كريات السيفاكلور الملبسة بالإيدراجيت	الأقراص المصنعة	الأقراص العيارية
1	21	20	16	22	22
2	22	21	17	22	22
3	21	20	16	21	22
4	21	20	16	22	21
5	21	20	16	21	22
6	22	21	17	21	21
7	22	21	17	21	21
8	21	20	16	22	22
9	21	20	16	22	22
المتوسط الحسابي	0.57 ± 21	0.57 ± 20	0.57 ± 16	0.74 ± 21	0.81 ± 21



الشكل 25: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على Escherichia coli بعد 12 ساعة.

* أما بعد 18 ساعة بقيت أقطار التحسس الجرثومي على Escherichia coli كما هي.

6- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على الزمر الجرثومية المقاومة من الكريات والأقراص الورقية

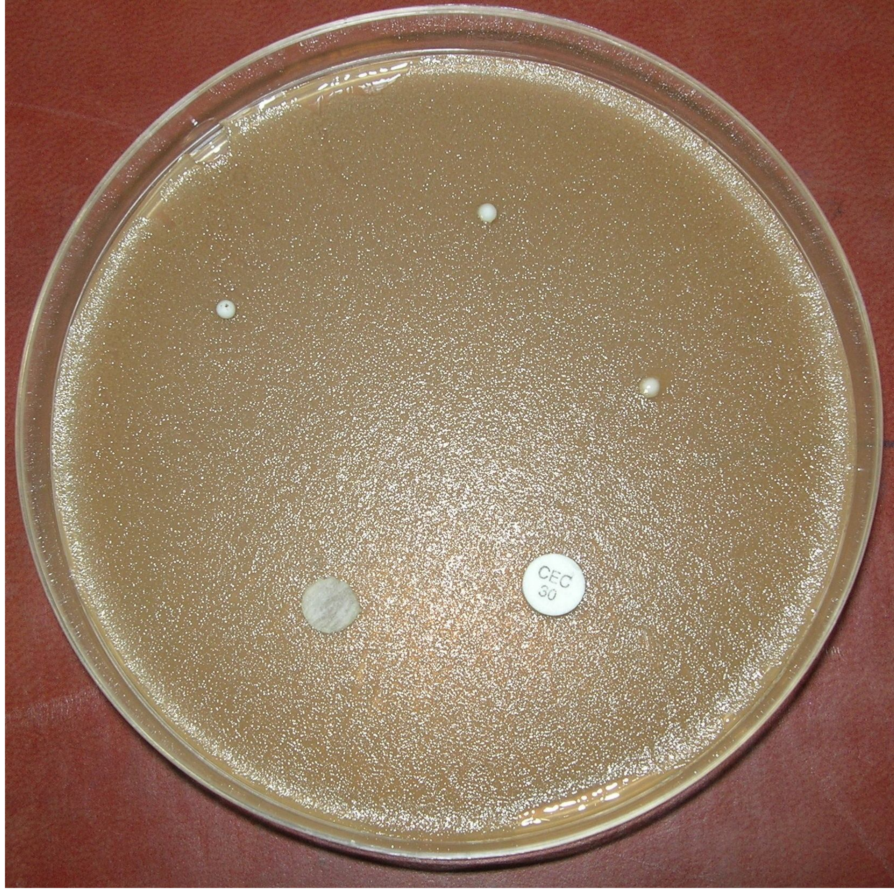
قمنا بدراسة التحسس على المجموعات الجرثومية التالية:

6-1- المكورات العقدية Streptococcus.

6-2- الكليبسيلة Klebsieela.

6-3- الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa.

وجد نمو جرثومي على كامل سطح علبة بتري، ولا يوجد أي تأثير للسيفاكلور على تلك الجراثيم. كما هو موضح في الشكل 26.



الشكل 26: التحسس الجرثومي للأقراص والكريات على الزمر الجرثومية المقاومة: (المكورات العقدية، الكليبسيلة، الزائفة الزنجارية).

المناقشة Discussion

1- دراسة تحرر السيفاكلور من أنواع الكريات والأقراص على جهاز فحص الانحلالية

* في الجدول 7 الذي يبين العلاقة بين الزمن بالدقيقة والنسبة المئوية المتحررة من كريات السيفاكلور غير الملبسة والأقراص، حيث نجد أن كريات السيفاكلور غير الملبسة قد تحرر 60% من السيفاكلور خلال الخمس دقائق الأولى ثم تحرر 85% بعد عشر دقائق و 95% بعد خمسة عشرة دقيقة وتم التحرر بشكل كامل خلال عشرين دقيقة.و يبين الشكل 3 النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات غير الملبسة بدلالة الزمن.

أما الأقراص المصنعة فقد تحرر 80% بعد 5 دقائق ثم 95% بعد 10 دقائق وبعد 15 دقيقة تحررت كامل المادة.ويبين الشكل 1 النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الأقراص المصنعة بدلالة الزمن.

وأيضاً الأقراص العيارية تحررت 75% منها بعد 5 دقائق ثم 92% بعد 10 دقائق وبعد 15 دقيقة تحررت كامل المادة.ويبين الشكل 2 النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الأقراص العيارية بدلالة الزمن.

أي أن التحرر من الأقراص والكريات غير الملبسة كان سريعاً

* في الجدول 6: الذي يبين العلاقة بين الزمن بالدقيقة والنسبة المئوية المتحررة من كريات السيفاكلور الملبسة بالسلولوز والإيدراجيت، نجد أنه بعد 15 دقيقة قد تحرر 12.6% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 13% من كرية السلولوز.

بعد 45 دقيقة قد تحرر 28% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 28% من كرية السلولوز.

بعد 60 دقيقة قد تحرر 38% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 34% من كرية السلولوز.

بعد 90 دقيقة قد تحرر 56% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 47% من كرية السلولوز.

بعد 120 دقيقة قد تحرر 67% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 58% من كرية السلولوز.

بعد 180 دقيقة قد تحرر 77% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 73% من كرية السلولوز.

بعد 240 دقيقة قد تحرر 84% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 80% من كرية السلولوز.

بعد 300 دقيقة قد تحرر 96% من السيفاكلور من كرية الإيدراجيت وتحرر 90.8% من كرية السلولوز.ويبين الشكل 4 النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالايدراجيت بدلالة الزمن والشكل 5 النسبة المئوية لتحرر السيفاكلور من الكريات الملبسة بالسلولوز بدلالة الزمن.

هذه النتائج مطابقة لما ورد في دستور الأدوية USP NF 2007 لمضغوطة السيفاكلور مديدة التأثير وهي موضحة في الجدول 25 التالي:

الجدول 25:

الزمن بالدقيقة	الكمية المتحررة
30	بين 5–30%
60	بين 20–50%
240	ليس أقل من 80%

2– نتائج التحسس الجرثومي للسيفاكلور من الكريات والأقراص الورقية

* نلاحظ أن النمو الجرثومي لجميع الجراثيم المستخدمة في الدراسة قد نمت بعد 12 ساعة من الحضانة أي بعد 6 ساعات لا يوجد أي نمو جرثومي.

* إن الجراثيم المأخوذة من وزارة الصحة هي سلالات صافية نقية لذلك نجد أن هالة عدم النمو عبارة عن دائرة منتظمة بينما في حالة الجراثيم المأخوذة من العينات المرضية في المخبر نجد هالة عدم النمو غير منتظمة وتكون ملوثة بجراثيم أخرى غير معروفة.

* أيضاً نجد الجراثيم المقاومة للسيفاكلور وهي: المكورات العقدية، الكليبسيلا، والزائفة الزنجارية الشكل 26.

*يبين الجدول 26 النسب المئوية لتغير أقطار الهالات وفق الكريات أو الأقراص التحسسية للسيفاكلور.

الجدول 26 : النسب المئوية لتغير أقطار الهالات وفق الكريات أو الأقراص التحسسية للسيفاكلور.

نوع الجرثوم	الكرية أو القرص	قطر الهالة	النسبة المئوية للتغير بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة
المكورات العنقودية الذهبية	كرية غير ملبسة	28	% 0
	ملبسة بالسلولوز	27	% 3.5
	ملبسة بالإيدراجيت	22	% 21.4
	قرص مصنع	28	% 0
	قرص عياري	27	%3.5
المكورات العنقودية الجلدية	كرية غير ملبسة	26	% 3.7
	ملبسة بالسلولوز	27	% 0
	ملبسة بالإيدراجيت	19	% 29.6
	قرص مصنع	27	% 0
	قرص عياري	27	% 0
Micrococcus luteus	كرية غير ملبسة	40	% 4.7
	ملبسة بالسلولوز	34	% 19
	ملبسة بالإيدراجيت	30	% 28.5
	قرص مصنع	42	% 0
	قرص عياري	42	% 0
المكورات العنقودية	كرية غير ملبسة	16	% 0
	ملبسة بالسلولوز	15	% 6.25
	ملبسة بالإيدراجيت	9	% 43.7
	قرص مصنع	15	% 6.25
	قرص عياري	15	% 6.25
المتقلبات	كرية غير ملبسة	18	% 0
	ملبسة بالسلولوز	16	% 11
	ملبسة بالإيدراجيت	10	% 44.5
	قرص مصنع	17	% 5.5
	قرص عياري	17	% 5.5
الإيشركيات	كرية غير ملبسة	21	% 0
	ملبسة بالسلولوز	20	% 4.7
	ملبسة بالإيدراجيت	16	% 23.8
	قرص مصنع	21	% 0
	قرص عياري	21	% 0

1- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على المكورات العنقودية الذهبية نجد في الجدول 9 بعد 12 ساعة من الحضانة، بأن كرية السيفاكلور غير الملبسة والسلولوز والأقراص الورقية، أعطت نفس قطر الهالة 28 ملم بينما كرية الإيدراجيت كانت أقل 22 ملم الشكل 8.

أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 21.4% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.

بعد 18 ساعة من الحضانة وجدنا أن قطر هالة عدم النمو لكرية اللإيدراجيت قد ازدادت 1 ملم فأصبح 23 ملم، أما باقي الكريات فقد نقص قطر الهالة مقدار 1 ملم أي عادت الجراثيم للنمو وقاومت السيفاكلور الشكل 9.

أما بعد 24 ساعة نلاحظ أن الجراثيم نمت حول كل الأقراص والكريات ونقص قطر هالة عدم نمو الشكل 10.

بعد 36 ساعة نلاحظ نمو جرثومي داخل هالة عدم النموفي جميع الكريات والأقراص ما عدا هالة التحسس حول كرية الإيدراجيت وهذا يدل على استمرار تحرر السيفاكلور من الكرية الشكل 11.

2- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على المكورات العنقودية الجلدية بعد 12 ساعة نلاحظ أن قطر هالة عدم النمو لكرية الإيدراجيت 19 ملم وهي أصغر من باقي الكريات والأقراص 27 ملم الشكل 13. أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 29.6% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.

وبقيت النتائج كما هي بعد 18 ساعة و 24 ساعة.

3- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على Micrococcus luteus

نجد بعد 12 ساعة في الجدول 17 أن قطر هالة عدم النمو لكرية الإيدراجيت 30 ملم ولكرية السلولوز 34 ملم وهي أقل من الأقراص والكرية غير الملبسة 42 ملم الشكل 17. أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 28.5% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.

وبعد 18 و 24 ساعة بقيت النتائج كما هي.

وهنا نلاحظ أن الــ luteus قد تحسست بشكل كبير على السيفاكلور.

4- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على المكورات العنقودية المأخوذة من المخبر

في الجدول 21 نلاحظ أن قطر هالة عدم النمو لكرية الإيدراجيت 9 ملم بينما الكريات الأخرى والأقراص كان لها نفس القطر 15 ملم الشكل 21. أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 43.75% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.

وبقيت النتائج كما هي بعد 18 و 24 ساعة وهنا نجد عدم انتظام هالة عدم النمو ونمو جرثومي في داخل الهالة.

5- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على المتقلبات المأخوذة من المخبر بعد 12 ساعة في الجدول 23 نجد أن قطر هالة عدم النمو لكرية الإيدراجيت 10 ملم بينما لكرية السلولوز 16 ملم أما الكرية غير الملبسة والأقراص فكانت 17 ملم الشكل 23 . أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 44.5% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.
وبقيت النتائج كما هي بعد 18 و 24 ساعة.

6- التحسس الجرثومي للسيفاكلور على الاشريكية القولونية من المخبر بعد 12 ساعة نجد في الجدول 25 أن قطر هالة عدم النمو لكرية الإيدراجيت 16 ملم بينما للكريات والأقراص فكانت 21 ملم مع وجود نمو في داخل الهالة الشكل 25 . أي أن النسبة المئوية لتغير قطر الهالة بعد 12 ساعة مقارنة بأكبر قطر هالة كان اكبر قيمة 23.8% لكرية الإيدراجيت الجدول 26.
وبقيت النتائج كما هي بعد 18 و 24 ساعة.

نستنتج مما سبق:

1- أظهرت النتائج باستخدام اختبار الانحلالية بأن تلبيس الكريات بالبلمرات (الإيدراجيت والسلولوز) قد أطال التحرر لمدة خمس ساعات.

2- أن الكرية غير الملبسة والأقراص الورقية قد أعطت نفس القطر عند جميع الجراثيم المدروسة، بينما كرية السلولوز فأعطت نفس القطر للكرية غير الملبسة والأقراص الورقية في معظمه ما عدا التحسس على luteus والمتقلبات.

أما كرية الإيدراجيت فكان قطر الهالة أقل من باقي الكريات والأقراص وقد وصلت النسبة المئوية للتغير إلى 44.5% في جراثيم الـــ Proteus أي أظهر بلمر الإيدراجيت قدرة على حجز السيفاكلور أكثر من السلولوز والأشكال ذات التحرر السريع.

التوصيات:

1- استخدام أنواع أخرى من البلمرات مثل مشتقات أخرى للسلولوز والأنواع المختلفة من الإيدراجيت وأنواع البولي ايتيلين غليكول وغيرها مثل الكاربوبول وصمغ الكزانتان للوصول إلى تحرر للمواد الفعالة أكثر نجاعة.

2- استعمال طرق مختلفة في التحضير بغية الوصول إلى تحرر أكثر فعالية، كزيادة سماكة طبقة التلبيس للحصول على تحرر أطول.

3- استخدام أنواع مختلفة أخرى من الجراثيم الهوائية واللاهوائية الممرضة.

4- استخدام مضادات حيوية أخرى و إجراء المقارنات بينها.

References المراجع

1-Brandrup J; Immergut E.H. and Grulke E.A.
Polymer Handbook, 4th Ed. New York: Wiley Inter-science, 1999.
2-Glossary of Basic Terms in Polymer Science.
IUPAC. Pure Appl. Chem; 68, 2287-2311, 1996.
3-Young Chapman R.J. & Hall
Polymerization *Introduction to Polymers, 0-412, 1987.*
4-International Union of Pure and Applied Chemistry.
IUPAC. Gold Book, 2000.
5-Clayden J; Greeves N. *et al.*
Organic chemistry OUP, 1450-1466, 2000. .
6- R.J. Young.zzz
Introduction to polymers;, 443; 1991
7- WU Ting Kai *et al.*
Macromolecules, 10, 529-531, 1977.
8- Microscopy UK or their contributors.
edition of micscape magazine, Published in the July 2007.
9-Rabinstein M. and Colby R.
Polymer physics, 13, 2003.
10-Mayo and Frederick M; Lewis J; Am I. and Frank RA.
Basis for Comparing the Behavior of Monomers in Copolymerization; The Copolymerization of Styrene and Methyl Methacrylate.
Chem. Soc. Copolymerization, 66(9): 1594-1601, 1944.
11-Definition of terms relating to crystalline Polymers.
IUP acpurple book sec.1.3 Degree of crystallinity. 1988.
12-George Odian
Principles of polymerization, *Wiley Inter-science*. 1-38; 2004.
13- A.J. Pennings, R.J. van der Hooft, A.R. Postema
Tensile and creep properties of ultra high molecular weight pe fibres.
polymers Bulletin; 167-174 ;1986.
14-IUPAC Purple Book
Definition of terms relating to crystalline polymers (1988) See Sec.1.3 Degree of Crystallinity.
15-Ashby Michael and Jones David.
Engineering Materials. 191-195. Oxford: Butterworth-Heinermann, 1996. Ed. 2.
16-Meyers and Chawla
Mechanical; behavior of materials. 41. prentice Hall, Inc.1999.
17-Wright David C.
Environmental Stress Cracking of Plastics.
RAPRA, 2001.
18-Pillai O. and Panchagnula R.
Current opinion in chemical biology, 5(4): 447-451, 2001.

19-Alliance Polymers, Inc. 16 East Brook Bend, Peachtree City, GA 30269 (770), 632-0388 (Uses of Polymers), 2007.
20-Roiter Y. and Minko S.
AFM Single Molecule Experiments at the Solid-Liquid Interface: In Situ Conformation of Adsorbed Flexible Polyelectrolyte Chains.
Journal of the American Chemical Society, 127, 45, 15688-15689, 2005.
21-Pharmaceutical excipients, medical and polymer science delivering the material difference Eastman chemical company, copyright, 2007.

22- Jaleh Varshosaz; Hossein Faghihian Kobra Rastgoo

Preparation and Characterization of Metoprolol Controlled-Release Solid Dispersions :*InformaWorld*, 295 – 302 ; 2006

23-Solmaz Esnaashari, Yousef Javadzadeh, Hanna K. Batchelor, Barbara R. Conwey.
The use of micriviscometry to study polymer dissolution from solid dispersion drug delivery systems.
International Journal of Pharmaceutics, 292 (1-2): 227-230, 2005.
24-Cheung E.Y; Harris K.D.M; Johnston R.L; Hadden K.L. and Zakrzewski M.
Polymorphism of a Novel sodium Ion channel blocker.
J. Pharm. Sci. 92, 2017-2026, 2003.
25-Rasenack N. and Muller B.
Properties of Ibuprofen crystallized under various conditions: A comparative study. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28(9), 278-289, 2002.

26- التكنولوجيا الصيدلية 1: د. عيسى السلوم، منشورات ج تشرين كلية الصيدلة، 2005–2006.

27-Cole G. Hogan J. and Alton M.
Pharmaceutical coating technology.
Taylor and Francis Ltd 1995.
28-Aulton M.E.
Pharm. Acta. Helv; 56(4-5), 133-136, 1981.

29-Boehringer Ingelheim Italia
U.S. Pat. no. 5, 171, 580, issued dec. 15, 1992.
30-Theeuwes F; Wong P.L; Burkoth T.L. and Fox D.A.
Colonic drug absorption and metabolism.
Bieck P.R., ed. Marcel Dekker. Inc, New York, Basel, Hang Kong, 137-158, 1993.
31-Ishino R; Yo shino H; Kirakawa Y. and Noda chem.
Pharm. bull, 40, 3036-3041, 1992.
32- Kelm, Gary Robert ;Manring, Gary Lee .
Pharmaceutical dosage form with multiple enteric polymer coatings for colonic delivery
Freepatentsonline, 424/452, 1995

33-Louis Mo Santicizer.
US Patent 5814336 - Pharmaceutical dosage form for colonic delivery *–Patent Storm ;* 1998
34-Benita S.
Microincapsulation. Methods and industrial Applications.
Marcel Dekker. Inc, 1996.
35- Guo, Jian Hwa Skinner, George William
Sustained release polymer blend for pharmaceutical applications.
Freepatentsonline ;2000.
36-Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery
ISBN, 978-1-85957-479-9 Published: pages 124, 2004.
37-The present application is related to U.S. provisional application 60/239, 455,
filed oct.11/2000, and U.S. provisional application 60/294, 957.. 2001.
38-Chien YW. Novel
Drug Delivery Systems, New York, Marcel Dekker, 1982.
39-Cleary GW.
Transdermal Delivery Systems: A Medical Rationale, in Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration, Shah VP, and Maibach HI (eds), New York, Plenum, 17-68, 1993.
40-Robinson JR. and Lee VHL.
Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (2nd ed.), New York, Marcel Dekker, 1987.
41-Heller J.
Controlled Drug Release from Poly (ortho esters) A Surface Eroding Polymer.
J Controlled Release, 2: 167-177, 1985.
42-Cleary GW.
Transdermal Drug Delivery, Cosmetics and Toiletries, 106: 97-107, 1991.
43-Chasin M. and Langer R.
Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, New York, Marcel Dekker,
44-Mehta A.M.
Scale.up.considerations in fluid-bed process for controlled- release products
Pharm.Tech;1988.
45-Handbook of pharmaceutical Excipients 3rd ED.
Washington, DC.American pharmaceutical association; 1988.
46-US Pharmacopoeia 30-NF 25, official May, 62, 2007
47-Knop K.
Influence of buffer solution composition on drug release from pellets coated with neutral and quartemary acrylic polymers and on swelling of free polymer films
European Journal of Pharmaceutical Sciences, 4, 293-300, 1955.
48-At Florence Pu Jani.
Novel oral drug. Formulation-their potential in modulating adverse-effects.
Drug Saf; 410 (3): 233-266, 1994.

49-Noveon
Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms
The specialty chemicals Innovator. www.pharma.noveon.com

50-Micheal IU; Exauds Guy VDM; Norbert U. and Renaat K.
Nasal. Mucoad hesiue delivery systems of the anti-parkinsonian drag Apomorphine. Influence of drag-loading on in vitro and vivo release in rabbits
Int. J. Pharma. 181, 125-138, 1999.
51-Al-khamis KL; Davis SS. and Hadcraft J.
Micro-viscosity and drug release from topical gel formulations.
Pharma. Res; 3(4): 214-217, 1986.
52-Varki A; Cummings R; Esko J; Freeze H; Stanley P; Bertozzi C; Hart G. and Etzler M.
Essentials of glycobiology.
Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2nd edition. ISBN, (0-8) 7969-770-9, 2008.
53-Varki A; Cummings R; Esko J; Freeze H; Hart G. and Marth J.
Essentials of glycobiology.
Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN, (0-8) 7969-560-9, 1999.
54-Tomihata K. and Ikada Y.
In vitro and in vivo degradation of films of chitins and its deacetylated derivatives.
Biomaterials, 18: 567-575, 1997.
55-Patashnik S; Rabinovich L. and Golomb G.
Preparation and evaluation of chitosan microspheres containing biphosphonates.
J. Drug Targ; 4: 371-380, 1997.
56-Wang H; Li W; Lu Y. and Wang Z.
Studies on chitosan and poly (acrylic acid) interpolymer complex. I. Preparation, structure, pH-sensitivity and salt sensitivity of complex-forming poly (acrylic acid): chitosan semi-interpenetrating polymer network.
J. Appl. Polym. Sci; 65: 1445-1450, 1997.
57-Felt O; Furrer P; Mayer J.M; Plazonnet B; Buri P. and Gurny R.
Topical use of chitosan in ophtalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention.
Int. J. Pharm; 180: 185-193, 1999.
58-Muzzarelli R.A.A.
Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives.
Cell Mol. Life Sci; 53: 131-140.1997.
59-Calvo P. Vila-Jato J.L. and Alonso M.J.
Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug carriers.
Int. J. Pharm; 153: 41-50, 1997.
60-Tozaki H; Odoriba T; Okada N; Fujitat T; Terabe A; Suzuki T; Okabe S; Muranishi S. and Yamamoto A.

Chitosan capsules for colon-specific drug delivery. Enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intentine accelerates healing of TNBS-induced colitisim rats.
J. controlled release. 82(1): 51-61, 2002.

61-Ylenia Z.
Giacomo Di Colo Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices for colonic controlled drug delivery.
J Pharm Pharmaceut Sci; 6(2): 274-281, 2006.
1990.

62-Isbn David Jones
Pharmaceutical Application of polymers for drug delivery, 978-1-8597-479-9-, page 124; 2004.
63-Lee S.B; Koepsel R.R; Morley S.W; Matyjaszewski K; Sun Y. and Russell A.J.
Permanent, Nonleaching Antibacterial Surfaces. 1. Synthesis by Atom Transfer Radical Polymerization Bio-macromolecules, 5, 877-882. 2004
64-Huang J; Matyjaszewski K; Sun Y. and Russell A.J.
Self-Decontaminating Surfaces via “Grafting onto” Surface Technique.
65-Takemura S .et al
Human gastrointenstinal transit study of a novel colon delivery system (CODES tm), 2000.

66-Comella Vasile and Mihaela Pascu
Particle Guide to polyethylene ISBN 978-1-85957-493-5 published page 184, 2005.
67- Hong Kee Kim, Hyun Jung Chung and Tae Gwan Park
Journal of Controlled Release, 65–72, 2006.
68-Gupta V.K; Beckert T.E. and Price J.C.
A novel pH-and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development,
Int. J. Pharm., 213, 83-91, 2001.
69-Abbaspour M.R; Sadeghi F. and Garekani H.A.
Preparation and characterization of ibuprofen pellets based on Eudragit RS PO and RL PO or their combination.
Int. J. Pharm., 303, 88-94, 2005.
70-Sriamornsak P.
Investigation of pectin as a carrier for oral delivery of proteins using calcium pectinate gel beads. author: Professor David Jones
Int. J. Pharm; 169: 213-220, 1998.
71- علم الجراثيم: د.ميخائيل عبيد. منشورات جامعة دمشق . كلية الصيدلة .1991-1992.

72-Ghebre-Sellassie I. Marcel Dekker.
Pelletization Technology.
A General Overview” Pharmaceutical, 1-13; 1989.

73-Bodea A. and Leucuta S.E.
Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design ; International Journal of Pharmaceutics; 49-57 ;1997.
74- Z hon, Y., Wu, X.Y.
Modeling and analysis of dispersed drug release into a finite medium from sphere ensembles with a bondary layer, 23-36 2003.
75- Iyer, R.M., Augsburger, L.L., Parikh, D.M.
Evaluation of drug layering and coating: Effect of process mode and binder level
Drug. Dev. Ind. Pharm. 981-998 ;1993.

76- Mehta, A.M., Valazza, M.J., Abele, S.E.
Evaluation of fluidized-bed processes for enteric coating systems*, Pharm. Technol.*, 46-56; 1986.